

## ⑱ 公開特許公報 (A) 平1-93562

⑲ Int.Cl.

C 07 C 91/15  
 A 61 K 31/13  
 31/215  
 31/66  
 31/665  
 31/70  
 C 07 C 93/22  
 103/38

識別記号

ADU

府内整理番号

7457-4H

⑳ 公開 平成1年(1989)4月12日

7431-4C

7431-4C

7457-4H

A-8519-4H※審査請求 未請求 発明の数 1 (全51頁)

㉑ 発明の名称 スフィンゴシン誘導体

㉒ 特願 昭62-252276

㉓ 出願 昭62(1987)10月5日

㉔ 発明者 杉本 裕彦 大阪府吹田市千里山西2-1-40-206  
 ㉕ 発明者 菅原 民雄 兵庫県三田市武庫が丘2-9-12  
 ㉖ 発明者 牧野 逸男 兵庫県神戸市須磨区東白川台3-6-4  
 ㉗ 発明者 佐藤 孝三郎 兵庫県西宮市甲子園網引町5-15  
 ㉘ 発明者 成定 昌幸 大阪府茨木市鮎川3-24-5  
 ㉙ 出願人 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地  
 ㉚ 代理人 弁理士 潮田 雄一

最終頁に続く

## 明細書

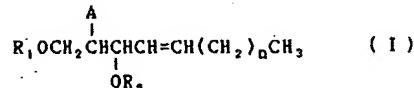
されうる式(I)で示される化合物に関する。

## 1. 発明の名称

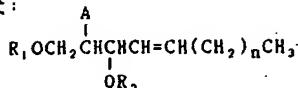
スフィンゴシン誘導体

式

## 2. 特許請求の範囲



式:



[式中、R<sub>1</sub>は水素、アシル、グリコシルまたはリン酸エステル残基；R<sub>2</sub>は水素、アシルまたはグリコシル；Aは置換されていてもよいアミノまたはアジドをそれぞれ表わし、nは10以上14以下の整数を表わす(ただし、公知物質に相当するものは除く)]で示される化合物。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の分野

本発明は、スフィンゴシン誘導体に関する。さらに詳しくは、医薬品の分野で抗癌剤として使用

[式中、R<sub>1</sub>は水素、アシル、グリコシルまたはリン酸エステル残基；R<sub>2</sub>は水素、アシルまたはグリコシル；Aは置換されていてもよいアミノまたはアジドをそれぞれ表わし、nは10以上14以下の整数を表わす(ただし、公知物質に相当するものは除く)]

## 従来の技術

スフィンゴシンは、動物性スフィンゴ脂質に最も豊富に見出されるもので、二重結合を1個有するC<sub>14</sub>長鎖塩基である。一般的なスフィンゴ脂質として、スフィンゴシンに脂肪酸が結合したセタミドに、さらに糖が1ないし数種グリコシド結合

したスフィンゴ糖脂質とリン酸と塩基(コリン・エクノールアミン)が結合したスフィンゴリン脂質などがある。これらのスフィンゴ脂質の生理的意義は、不明な点が多いが、最近の研究によれば、細胞増殖調節、相互識別などの機能、レセプター機能、発生・分化の問題、神経機能または感染および細胞の悪性化などにおいて重要な役割を果たしているものと考えられてきている。

特開昭61-12695には、腫瘍マーカーもしくは分化誘導能を持つ細胞のマーカーとしての用途が開示されている。特開昭61-227531には、ガングリオシド誘導体が抗腫瘍活性を有すると開示されている。また特開昭62-39597には、ある種のスフィンゴシン誘導体が傷もしくは潰瘍の治療に有効であることが開示されている。

#### 発明が解決しようとする問題点

これまで各種の抗癌剤が開発されてきたが、副作用の問題などで十分に満足できるものはまだ開発されていない。このため全ての癌に効果があり

かつ副作用のない抗癌剤の開発が望まれていた。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは、式(1)で示される化学的に修飾されたスフィンゴシン誘導体が優れた抗癌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本明細書において有する各種語句の定義は、以下の通りである。

「アシル」とは、C<sub>2</sub>～C<sub>18</sub>の直鎖状または分岐状のアルカノイル、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイyl、ステアロイル、アラキドイル、ベヘノイルもしくはテトラコサノイルなどまたはベンゾイルなどのアロイルを意味する。

「グリコシル」とは、 $\beta$ -D-ガラクトビラノシル、4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -D-グルコビラノシルなどもしくは5-アセタミド-2,3,5-トリデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビラノソノイル(N-アセチルノイデミノシル)などのシ

アミノアセチル、アセタミドアセチル、2-アセタミドプロピオニル、2-アセタミド-3-カルバモイルプロピオニルなどを意味する。

「二重結合を有してもよいアシル」とは、オレオイル、リノレオイル、テトラコセノイルなどを意味する。

「置換カルバモイル」とは、アシル、アリールまたは置換アルキルで置換されているカルバモイルを意味し、例えば、ベンゾイルカルバモイル、フェニルカルバモイル、2-クロロエチルカルバモイルなどを挙げることができる。

「置換チオカルバモイル」とは、上記置換カルバモイルに相当するものを意味し、例えば、ベンゾイルチオカルバモイル、フェニルチオカルバモイル、2-クロロエチルチオカルバモイルなどを挙げることができる。

式(1)において、好ましい「R<sub>1</sub>」とは、水素、アセチル、ビバロイルもしくはベンゾイルなどのアシル、 $\beta$ -D-ガラクトビラノシル、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガ

アシルまたはそれらのヒドロキシがアセチル、ビバロイルもしくはベンゾイルなどのアシルで保護されているものを意味する。

「リン酸エステル残基」とは、2-トリメチルアンモニウムエチルホスホリルまたは2-トリエチルアンモニウムエチルホスホリルなどを意味する。

アミノの置換基としては、低級アルキル、低級アルキルスルホニルまたはヒドロキシ、アセタミド、アミノもしくは二重結合を有してもよいアシル、置換カルバモイルまたは置換チオカルバモイルなどを挙げることができる。

「低級アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ベンチルまたはヘキシルなどを意味する。

「低級アルキルスルホニル」とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたはプロピルスルホニルなどを意味する。

「ヒドロキシアセタミドもしくはアミノで置換されていてもよいアシル」とは、グリコロイル、

ラクトビテノシル、4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -D-グルコビラノシル、2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -D-グルコビラノシルなどもしくは5-アセタミド-3,5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビラノソノイル(N-アセチルノイラミノシル)、5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビテノソノイルなどのシアロシルなどのグリコシルまたは2-トリメチルアンモニウムエチルホスホリルなどのリン酸エステル残基などを意味する。好ましい「R<sub>3</sub>」とは、水素、アセチル、ビペロイルもしくはベンゾイルなどのアシルまたは4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -D-グルコビラノシルもしくは2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -

D-グルコビラノシルなどのグリコジルを意味する。好ましい「A」とは、アミノ、メチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセタミド、プロピオニルアミノ、バレリルアミノ、テトラコサノイルアミノ、15-テトラコセノイルアミノ、グリコロイルアミノ、2-ヒドロキシステアロイルアミノ、12-ヒドロキシステアロイルアミノ、アミノアセタミド、N-アセチルグリシルアミノ、2-アセタミド-3-カルバモイルプロピオニルアミノ、2-クロロエチルウレイド、フェニルウレイド、ベンゾイルウレイドもしくはフェニルチオウレイドなどの置換アミノまたはアジドを意味する。好ましい「R」は、1,0,1,2または1,4である。

式(I)の化合物の出発物質として用いる2-アミノ-1,3-ジヒドロキシ-4-オクタデセンは、イー・ジェイ・レイスト(E. J. Reist)ら、ジャーナル・オブ・ザ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、第35巻、4127

頁、1987年記載の方法またはディ・シャビロ(D. Shapiro)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.)、第80巻、1194頁、1958年記載の方法に従って製造することができる。2-アミノ-1,3-ジヒドロキシ-4-ヘキサデセンおよび2-アミノ-1,3-ジヒドロキシ-4-エイコセンは、上記文献記載の方法におけるウィッティヒ反応の段階で、イミドとしてそれぞれデカニリデントリフェニルホスホランおよびヘキサデカニリデントリフェニルホスホランを用いることにより製造できる。また、アミノが保護されている2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,3-ジヒドロキシ-4-オクタデセンは、アール・エッタ・ボウテン(R. H. Boutin)ら、ジャーナル・オブ・ザ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、第51巻、5320頁、1986年に記載されている方法で製造できる。2-アジド-1,3-ジヒドロキシ-4-オクタデセンおよび5-アジド-2-フェニル-4-ベンタデセニル-

1,3-ジオキサンは、アール・アール・シュミット(R. R. Schmidt)ら、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、第27巻、481頁、1986年の方法により製造できる。

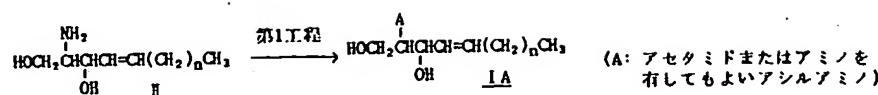
出発物質として、光学活性体のスフィンゴシンを用いると、D体もしくはL体の本発明化合物が光学的に活性な形で得られる。出発物質として、ラセミ体のスフィンゴシンを用いると、一般にラセミ体としてまた、光学活性の糖またはアシルを縮合させる場合は、ジアステレオマーの混合物として本発明化合物が得られる。後者の場合には、それらのジアステレオマーを、必要に応じて、ある工程で分割して光学活性とすることもできる。

本発明化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

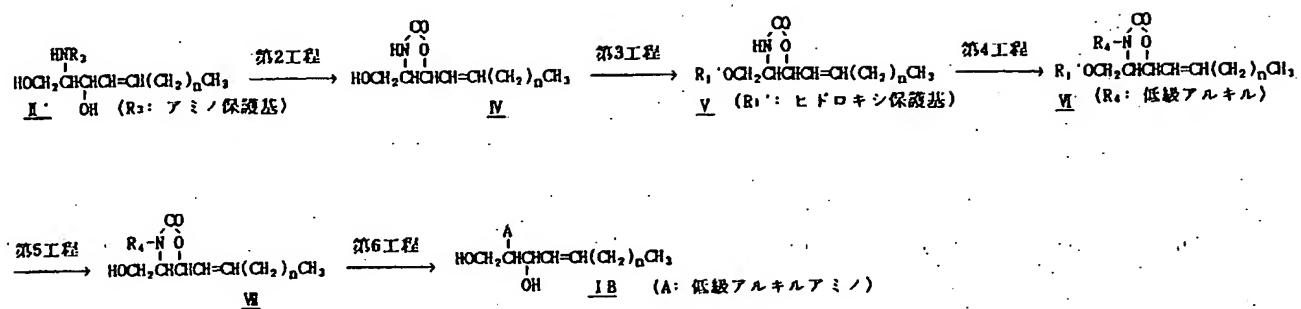
(以下余白)

## 反応工程式1

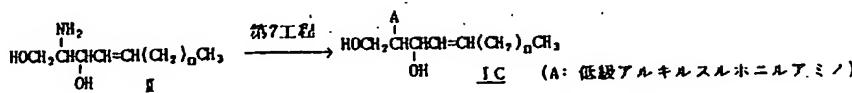
## 1) アシル誘導体の製造



## 2) N-アルキル誘導体の製造

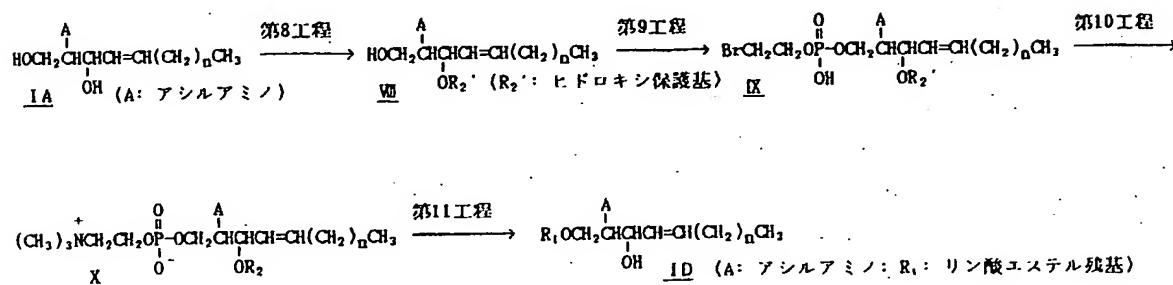


## 3) N-アルキルスルホニル誘導体



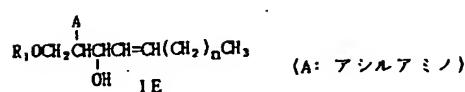
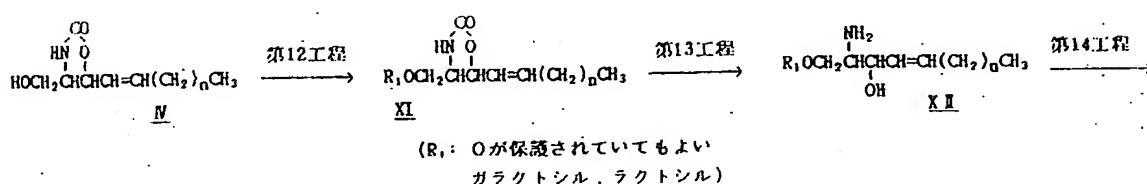
## 反応工程式2

## 4) N-アシルスフィンゴシンの1-O-ホスファティデルコリンエステル



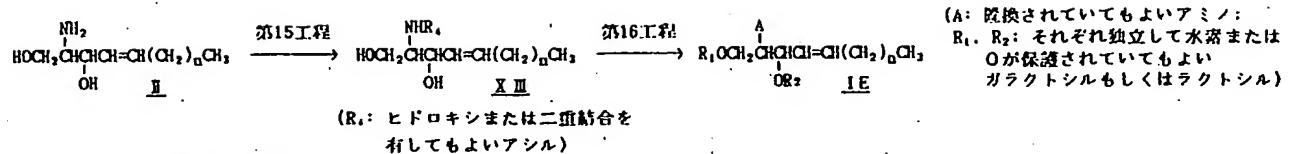
## 5) ガラクトビラノシドおよびラクトシド誘導体

## 方法A



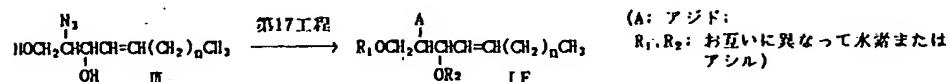
## 反応工程式 3

## 方法 B

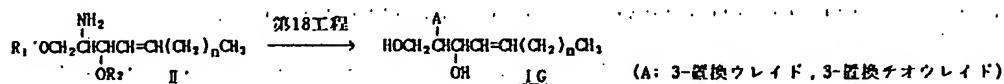


## 6.) スフィンゴシン誘導体の製造

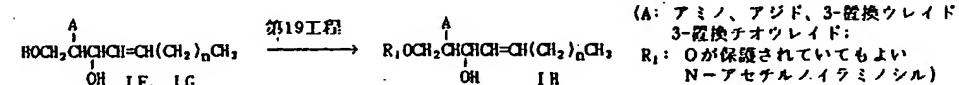
## ① アジド誘導体



## ② N-置換カルバモイルまたはチオカルバモイル誘導体



## ③ シアル酸誘導体



## (第1工程)

本工程は、化合物 II のアミノをアシル化して本発明化合物の中のアシル誘導体 IA を得る工程である。

これらの基の導入は、相当するカルボン酸、酸無水物または酸塩化物を作用させることによって行なわれる。

使用するカルボン酸として、ヒドロキシ、アミノもしくはカルバモイルまたはそれらの保護体(例えば、tert-ブトキシカルボニルアミノまたはアセチルアミノ)で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>11</sub> のアルカン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、酢酸、吉草酸、ステアリン酸、1,2-ヒドロキシステアリン酸、アセチルグリコール酸、アミノ酢酸、tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸、アセタミド酢酸、2-アセタミドプロピオン酸または2-アセタミド-2-カルバモイルプロピオン酸などを挙げることができる。使用する酸無水物としては、無水酢酸またはプロピオン酸無水物などを、酸塩化物としては、上記カルボン酸の塩

化物を挙げることができる。

反応は、ペプチド形成反応、例えば、酸塩化物法、アジド法、混合酸無水物法、カルボジイミド法または活性エステル法などの常法に従って行なうとよい。カルボジイミド法でアシル化を行なう場合には、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドを用いるとよい。

酸無水物を用いてアシル化する場合には、アルコール系(例えば、メタノール、エタノールなど)の溶媒中反応を行なえればよい。

## (第2工程)

本工程は、化合物 II を塩基存在下、環化させて環状カルバメート II' を得る工程である。

塩基として、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-ブチルリチウム、ナトリウムtert-ブチレート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはナトリウムメトキシドなどを用いるとよい。溶媒は、用いる試薬の性質に応じて、ジメチルホルムアミド、エーテル系のジオキサン、グライム、ジグライム、アルコール系のメタノール、エタノ

ールなどを用いればよい。

反応は、室温または加熱下、数十分から数時間で行なうことができる。

(第3工程)

本工程は、化合物Ⅳのヒドロキシを保護する工程である。

反応は、常法に従って化合物Ⅳを保護基を形成する化合物と接触させることによって行なわれる。保護基を形成する化合物としては、例えば、シリル化合物(ヘキサメチルジシラザン、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド、*tert*-ブチルジフェニルシリルクロライドなど)、アルコキシもしくはアラルキルオキシ置換アルキルハライド化合物(メトキシメチルクロライド、*tert*-ブロキシメチルクロライド、2-メトキシエトキシメチルクロライド、ベンジルオキシメチルクロライドなど)、不飽和エーテル類(メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテルなど)、置換アルキルハライド化合物(アリルブロマイド、トリフェニルメチルクロライドなど)またはアシル化合物

してもよい。

(第4工程)

本工程は、化合物ⅤをN-アルキル化して化合物Ⅵを得る工程である。

アルキル化剤として、ハロゲン化アルキル、例えば、塩化メチル、臭化メチルまたはヨウ化メチルなどを用いるとよい。

反応は、酸化銀、炭酸銀またはシアン化第二水銀など存在下に、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、室温で数十分間で行なうことができる。

別法として、ホルムアルデヒド-ギ酸を用いる方法またはアセトアルデヒド-水素化シアンホウ素ナトリウムを用いる方法などがある。

(第5工程)

本工程は、化合物Ⅵのヒドロキシ保護基を除去して化合物Ⅴを得る工程である。

反応は、除去する保護基の性質に応じて、加水分解、還元などの常法により行なわれる。

シリル保護基を除去する反応は、必要に応じて、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酢

(無水酢酸、アセチルクロライド、ビバロイルクロライド、ベンジルクロライドなど)を挙げることができる。シリル化合物またはアルコキシもしくはアラルキルオキシ置換アルキルハライドを使用する場合には、反応はビリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾールなどの塩基存在下行なうとよい。不飽和エーテル類を使用する場合には、反応は少量の塩酸(塩酸、臭化水素酸など)または有機酸(ビクリン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)存在下で行なうとよい。アシル化合物またはアルキルハライド化合物を使用する場合には、反応は、ビリジンもしくはトリエチルアミンなどの塩基または塩化亜鉛、塩酸、硫酸、過塩素酸などの酸存在下、行なうとよい。

これらの反応に用いる溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタン、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどを単独または混合

酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸または無機酸などを触媒として用い、溶媒としてアルコール系のメタノール、エタノール、エーテル系のエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはアセトニトリル、水などを用い室温または加熱下、数十分から数時間で行なうことができる。

置換アルキル保護基を除去する反応は、酸加水分解または三フッ化ホウ素エーテラートなどのルイス酸との処理により行なうことができる。

アルコキシもしくはアラルキルオキシ置換アルキル保護基を除去する反応は、酸加水分解により行なうことができる。

アシル保護基を除去する反応は、塩基を用いた加水分解により行なうことができる。加水分解に用いる酸としては、無機酸例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸などまたは有機酸例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸などを挙げることができる。塩基としては、無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物またはそれに対応する炭酸塩もしくは炭酸水素塩または水酸化アンモニウムなどあるいは有機塩基、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドなどの金属のアルコキシドもしくはフェノキシド、メチルアミン、エチルアミン、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどのアルキルアミンを挙げることができる。

加水分解は、冷却ないし加温下、アルコール系のメタノール、エタノール、プロパンノールなど、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタンなどまたはジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水などの溶媒中で行なうとよい。酸または塩基が液状の場合は、それ自体を溶媒として使用することもできる。

(以下余白)

## (第7工程)

本工程は、化合物Ⅱから本発明化合物のN-アルカンスルホニル誘導体Ⅰ-Cを得る工程である。

スルホニル化剤として、メチルスルホニルクロライド、エチルスルホニルクロライドなど所望の置換基を有する置換スルホン酸ハロゲン化物を用いるとよい。

溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタン、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アルコール系のメタノール、エタノール、芳香族系のベンゼンまたは水などを必要に応じて混合して用いるとよい。

反応は、塩基例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミン、ビリジンなどの有機塩基存在下、室温で数十分から数時間反応させるとよい。

## (第8工程)

本工程は、化合物Ⅰ-Aの3位のヒドロキシを保

## (第6工程)

本工程は、化合物Ⅳを加水分解して本発明化合物の中のN-アルキル誘導体Ⅰ-Bに導く工程である。

加水分解は、第5工程に記載した方法に従って行なえばよい。

本工程では、加水分解に伴って脱炭酸も起こり、N-アルキル誘導体Ⅰ-Bを得ることができる。

(以下余白)

護する工程である。

本工程は、一旦両方のヒドロキシを保護した後、1位の保護基を選択的に脱保護することにより行なわれる。

1級ヒドロキシを選択的に保護するものとして、tert-ブチルジフェニルまたはトリフェニルメチルなどがある。3位のヒドロキシ保護基は、1位に付けたものと性質が異なるもの、例えば、アセチル、ベンゾイルなどのアシルが好ましい。

保護反応または脱保護反応は、それぞれ第3工程または第5工程に従って行なうとよい。

## (第9工程)

本工程は、化合物Ⅳをリン酸化して、化合物Ⅴを得る工程である。

リン酸化剤として、β-ブロモエチルホスホリルジクロライドを用いるとよい。

本工程は、化合物Ⅳに例えば、n-ブチルリチウム、水素化ナトリウムまたはナトリウムアミドなどの塩基を作用させて、金属アルコキシドにしたのち、リン酸化剤を加えて総合させて中間体を

得、この中間体を加水分解することにより行なうことができる。

中間体を得る反応は、エーテル系のジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどの無水溶媒中、室温ないしは冷却下、数十分から数時間で行なうことができる。

加水分解には、塩基触媒として、ビリジンもしくはトリエチルアミンなどの有機塩基または炭酸ナトリウムもしくは炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用いるとよい。

#### (第10工程)

本工程は、化合物Ⅳのハロゲンをトリアルキルアミンで置換する工程である。

トリアルキルアミンとして、トリメチルアミンまたはトリエチルアミンなどを用いるとよい。

溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルムまたはジクロロメタン、アルコール系のメタノール、エタノール、ブロボノール、イソブロボノールまたはジメチルスルホキシドなどを混合して用いるとよい。

で保護されているもの、例えば、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトビラノシルブロミドもしくは2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトビラノシルトリクロロアセトイミドまたは2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\alpha$ -D-グルコビラノシルトリクロロアセトイミドなどを挙げることができる。

糖供与体として、ハロゲン化物を用いる場合には、反応は、酸化銀、炭酸銀、トリフルオロメタノスルホン酸銀、過塩素酸銀、シアノ化第二水銀、臭化水銀および/またはモレキュラーシーブス、スルホン酸カルシウム(Drierite)などの乾燥剤存在下に行なえばよい。

溶媒として、塩素化炭化水素系のジクロロメタ

反応は、加熱下、数時間で行なうことができる。

#### (第11工程)

本工程は、化合物Ⅴのヒドロキシ保護基を除去して、本発明化合物のなかのリン酸誘導体Ⅰ-Dを得る。

反応は、触媒として、ナトリウムメトキシなどの有機塩基または水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を用いて、アルコール系のメタノール、エタノールなどの溶媒中、室温にて数時間で行なうことができる。

#### (第12工程)

本工程は、化合物Ⅳに糖を縮合させ化合物Ⅵを得る工程である。

糖供与体として、 $\alpha$ -D-ガラクトビラノールまたは4-O- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル- $\alpha$ -D-グルコビラノシルハライドまたはO-トリクロロもしくはO-トリフルオロアセトイミドのヒドロキシが1位のものを除き、アシル(例えば、アセチル、ビバロイル、ベンゾイルなど)

ン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、芳香族のベンゼン、エーテル系のエーテル、ジオキサンまたはニトロメタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを用いるとよい。

反応は、室温にて、数十分から数時間で行なうことができる。

糖供与体として、イミドまたはアセチルを用いる場合には、反応はルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素エーテラートまたはトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートなど)および/またはモレキュラーシーブス存在下に行なえばよい。

溶媒として、炭化水素系のヘキサンまたは塩素化炭化水素系のジクロロメタン、クロロホルムなどを用いるとよい。

反応は、冷却下ないしは室温にて、数十分から数時間で行なうことができる。

#### (第13工程)

本工程は、化合物Ⅵのヒドロキシ保護基を除去する工程である。

反応は、第5工程記載の加水分解反応に従って

行なうとよい。本反応により現状カルバメートも同時に加水分解および脱炭酸させる。

(第14工程)

本工程は、化合物XIIのアミノをアシル化して本発明化合物のなかのガラクトビタノシドまたはラクトシド誘導体I-Eを得る工程である。

本工程は、第1工程に従って行なうとよい。

(第15工程)

本工程は、化合物IIのアミノをアシル化して化合物XIIIを得る工程である。

これらの基の導入は、相当するアルカン酸、酸無水物または酸塩化物を作用させることによって行なわれる。

使用するカルボン酸として、 $\alpha$ 位にヒドロキシを有するかまたはシス配置に1個または2個の二重結合を有してもよいC<sub>11</sub>~C<sub>14</sub>アルカン酸、例えば、ミリスチン酸、パルミチエン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アラキジン酸、ベヘン酸、テトラコサン酸、シス-1,5-テトラコセン酸(ネルボン酸)、2-ヒドロキシテトラコ

サン酸(セレブロン酸)、2-ヒドロキシ-1,5-テトラコセン酸または2-ヒドロキシ-1,7-テトラコセン酸などを挙げることができる。

酸無水物または酸塩化物としては、上記カルボン酸に対応するもの、例えば、リグノセリン酸無水物、ネルボン酸無水物もしくはセレブロン酸無水物またはリグノセリン酸クロライド、ネルボン酸クロライドもしくはセレブロン酸クロライドなどを挙げることができる。

反応は、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、室温にて行なうことができる。必要に応じて、ピリジン、トリエチルアミンまたは4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下行なうとよい。また、アシル化剤として、カルボン酸を使用する場合には、2-クロロ-1-N-メチルピリジニウムアイオダイドまたはトリヨーブチルアミンなどを用いるとよい。

出発物質として、アジドジオキサンを用いる場合には、アシル化に先立ち、アジドをアミンに還元するとよい。還元剤として、トリフェニルホス

フイン、水素化アルミニウムリチウム、トリエチルアミン-硫化水素、トリエチルアミン-メルカプタンを挙げることができる。溶媒としては、アルコール系のメタノール、エタノールまたはエーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを挙げることができる。反応は、室温ないしは加熱下、数時間で行なうことができる。また本工程は、白金、パラジウムなどの触媒を用いた接触還元により行なうこともできる。

また、1,3-ジオールがイソプロピリデン、ベンジリデン、メチレンまたはエチリデンによって保護されている場合には、塩酸、硫酸などの無酸またはトリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を用いて、常法に従って加水分解することにより脱保護するとよい。

(第16工程)

本工程は、化合物XIIIに、糖を結合させて化合物XIVを得る工程である。本工程は、第12工程に従って反応を行なうとよい。

グリコシル化に先立って、1位ヒドロキシまた

は3位ヒドロキシを以下のように保護して糖受容体として用いてもよい。

化合物XIIIの1-ヒドロキシのみにグリコシル化を行ないたい場合は、1位、2位のヒドロキシにそれぞれ性質の違う保護基をつけ、1位のヒドロキシ保護基を選択的に脱保護したものを糖受容体として用いるとよい。(例えば、1位をトリフェニルメチルまたはtert-ブチルジフェニルシリルで保護した場合には、3位をアセチルまたはベンゾイルなどで保護する。)グリコシル化を3-ヒドロキシのみに行ないたい場合には、糖受容体として1位のヒドロキシを保護したものを用いればよい。1位および3位ヒドロキシの両方にグリコシル化を行ないたいときには、化合物XIIIの1位と3位のヒドロキシを両方とも保護していない状態でグリコシル化する方法と、3位のヒドロキシを保護して1位のヒドロキシのみをグリコシル化した後、3位にヒドロキシ保護基をはずし、3位のヒドロキシをグリコシル化する方法がある。

ヒドロキシの保護または脱保護反応は、それぞ

れ第3工程、第5工程に従って反応を行なえばよい。

また、R<sub>1</sub>のヒドロキシが保護されている場合には、グリコシル化の後、脱保護するとよい。必要に応じて、糖のヒドロキシ保護基を除去してもよい。

反応は、塩基触媒を用いた加水分解によって行なうことができる。反応は、第5工程記載の加水分解の方法に従って行なうとよい。

本工程により、本発明化合物の中のガラクトシド誘導体またはラクトシド誘導体I-Fを得ることができる。

(第17工程)

本工程は、化合物I-Bの3位ヒドロキシをアシル化する工程である。

本工程はまず、1位のヒドロキシに、トリフェニルメチルなどの置換アルキルまたはtert-ブチルジメチルシリルもしくはtert-ブチルジフェニルシリルなどの保護基を導入してから、3位のヒドロキシに、アセチル、ビバロイルまたはベンゾ

フェニルイソシアネートなどの置換アルキル、アラルキルまたはアリールイソシアネートを挙げることができる。用いるイソチオシアネートとして、2-クロロエチルイソチオシアネート、ベンゾイルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネートなどの置換アルキル、アラルキルまたはアリールイソチオシアネートを挙げることができる。

溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタン、芳香族系のベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはアセトンなどの不活性溶媒を用いるとよい。

反応は、冷却しないしは室温で、數十分から数時間で行なうことができる。

(第19工程)

本工程は、アジド誘導体I-Fまたは尿素誘導体I-Gに糖を結合させ、得られる化合物のアセチルを除去する工程である。

糖供与体として、2-クロロシアル酸低級アル

イルなどのアシルを導入する。次にこの化合物の1位のヒドロキシ保護基を除去することによりおこなわれる。本工程における保護および脱保護反応は、それぞれ第3工程および第5工程に従って行なうとよい。

本工程により、本発明化合物のアジド誘導体のI-Fのなかの1位がアシル化されたものおよび3位がアシル化されたものを得ることができる。

(第18工程)

本工程は、化合物I-Fを本発明化合物のなかの尿素誘導体I-Gに変える工程である。

本工程は、化合物I-Fに所望の置換基を有するイソシアネートまたはイソチオシアネートを付加させた後、得られる化合物からヒドロキシ保護基を除去することにより行なわれる。

ヒドロキシ保護基の脱保護反応は、第5工程または第15工程記載の方法に従って行なうとよい。

用いるイソシアネートとして、2-クロロエチルイソシアネート、ベンゾイルイソシアネート、

キルエステルのヒドロキシがアセチルで保護されているもの、例えば、5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-2-クロロ-2,3,5-トリデオキシ-β-D-グルコヘキサヘキシルエステルまたはエチルエステルなどを用いるとよい。

グリコシル化反応は、第12工程に従って行なうとよい。

糖受容体として、アジド誘導体を用いた場合には、必要に応じて、第15工程に記載した方法によりアジドをアミンに還元してもよい。

また必要に応じて、ヒドロキシ保護基(アセチル)は、第5工程に従って除去してもよい。

本工程により、本発明化合物のなかのシアル酸誘導体I-Hを得ることができる。

出免物質がラセミ体である場合には、適当な工程で光学分割法の常法、例えば、ジアステレオマーを経由する方法などにより分割すればよい。

分割剤として、(R,R)-酒石酸もしくはそ

の誘導体であるジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルイル酒石酸またはマンデル酸などの酸もしくはその誘導体である(S)-O-アセチルマンデル酸などの酸を用いる。ラセミ体のヒドロキシと上記酸とエステル結合させて、ジアステリオマー混合物を得、結晶化またはクロマトグラフィーなどにより分離するとよい。

反応工程式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、Aはそれぞれ前記と同義である。

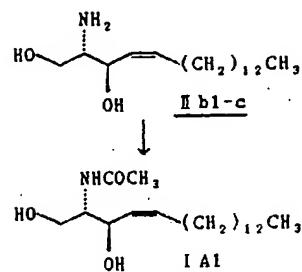
「R<sub>1</sub>」または「R<sub>2</sub>」は、ヒドロキシ保護基、例えば、アセチル、ビバロイル、ベンゾイルなどのアシル、tert-ブチルジフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリルなどのシリルまたはトリフェニルメチルなどの置換アルキルを意味する。

「R<sub>2</sub>」はアミノ保護基、例えば、ベンゾイルオキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニルを意味する。

「R」は低級アルキル、保護されていてもよいヒドロキシもしくは二重結合を有してもよいアシルを意味する。

### 実施例1

(2S,3R)-2-アセタミド-1,3-ジヒドロキシ-4-シス-オキタデセン I A1



化合物II b1-c [ ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー (J.Org.Chem.)、第35巻、4127頁、1970年記載の化合物 ] 2.0 g (6.678ミリモル) を無水メタノール 200 ml に溶解する。無水酢酸 3.1 ml (33.39ミリモル) を加え、室温に30分間放置する。反応混合物を減圧下濃縮乾固する。得られる残渣をメタ

以下に参考例、実施例および物理恒数を示し、さらに詳しく本発明の態様を明らかにするが、本発明の範囲がこれに限定されるものではない。

参考例または実施例において使用されている各種記号の定義は、以下のとおりである。

M e : メチル、

P h : フェニル、

t-B u : tert-ブチル、

A c : アセチル、

S : tert-ブチルジフェニルシリル

また、波線は $\alpha$ もしくは $\beta$ 配置またはそれらの化合物を表す。

(以下余白)

ノールおよびトルエン混液に溶解し、再び濃縮乾固する。得られる結晶性残渣を石油エーテルで洗浄すると化合物I A1、2.06 g (収率90%) が得られる。

m.p. 57.5~58.5°C.

$[\alpha]_D$  -18.5° (23°C, c 0.714, CHCl<sub>3</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ : 1665.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 5.7~5.2(2H, m, -CH=CH-), 1.97(3H, s, NAc), 0.88(3H, t, J=6 Hz, CH<sub>3</sub>).

元素分析(C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>として)

計算値(%): C 70.33, H 11.51, N 4.10,

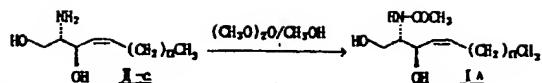
実測値(%): C 70.11, H 11.49, N 4.08.

### 実施例2~4

実施例1と同様に反応を行ない第1表に示す化合物を得る。

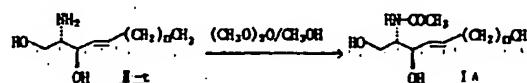
(以下余白)

第1表(1)



実施例番号	化合物番号	n	収率(%)	融点[°C]	[α]D	IR [cm⁻¹]	¹H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
2	IA2	10	95	52.5 ~ 53.5	-39.8° [(24°C. c 0.782. CHCl <sub>3</sub> ,-CH <sub>2</sub> OH (1:1))]	(KBr) 3400, 3330, 1654, 1540, 1324	(CDCl <sub>3</sub> ,+CD <sub>3</sub> OD) 5.73-5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.3-1.7 (2H, m, =CH-CH <sub>2</sub> -), 1.98(3H, s, Nac), 0.87(3H, t, J=6Hz, CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> ) C 68.96, H 11.25, N 4.47. C 68.80, H 11.19, N 4.52.
3	IA3	14	73.2	68~ 69	-40.8° (23°C. c 0.605. CH <sub>2</sub> OH)	(KBr) 3400, 3340, 1652, 1541, 1470	(CDCl <sub>3</sub> ,+CD <sub>3</sub> OD) 5.77-5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.3-1.9 (2H, m, =CH-CH <sub>2</sub> -), 1.97(3H, s, Nac), 0.87(3H, t, J=6Hz, CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> ·0.7H <sub>2</sub> O) C 69.13, H 11.71, N 3.67. C 69.03, H 11.43, N 3.72.

第1表(2)



実施例番号	化合物番号	n	収率(%)	性状	[α]D	IR [cm⁻¹]	¹H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
4	IA12	12	85	白色 粉末	-4.9° (26°C. c 0.873. CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 1665	(CDCl <sub>3</sub> ,+CD <sub>3</sub> OD) 6.30-5.35(2H, m, -CH=CH-), 4.20 (1H, t, J=6Hz, CH(O)), 4.1-3.6 (3H, m, -CH(N)-, CH <sub>2</sub> OH), 2.03(3H, s, Nac), 0.93(3H, t, J=6Hz, CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O) C 67.48, H 11.50, N 3.94. C 67.57, H 11.00, N 3.93.

## 実施例5

(2S, 3R)-2-n-ブロバノイルアミノ-1,3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン IA4

1時間攪拌する。析出した不溶物を濾去するとN-(n-ブロバノイルオキシ)-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドを含む濾液を得る。この濾液を化合物 II-b1-c (0.835ミリモル)の無水テトラヒドロフラン(3ml)溶液に加え、室温でさらに、20時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固した後、得られた残渣をクロロホルム-メタノール(20:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 IA4 (225mg (収率75.8%))が得られる。

m.p. 76~77°C.

[α]D -19.5° (22.5°C, c 0.672, CHCl<sub>3</sub>).

IR(KBr)cm⁻¹: 3400, 3300, 1645, 1542, 1466.

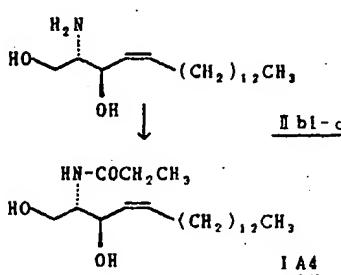
¹H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,+CD<sub>3</sub>OD (1:1)): δ ppm 5.73~5.23

(2H, m, -CH=CH-), 2.23(2H, q, J=7.5Hz,

COCH<sub>3</sub>), 2.10(2H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 1.12(3H, t,

J=7.5Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>).

(以下余白)



n-ブロビオン酸(0.07ml (0.918ミリモル)およびN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド(1.65mg (0.918ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(2.5ml)に溶解する。この溶液にジシクロヘキシルジカルボイミド(1.89mg)を加え、室温で

元素分析(C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・0.1H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%): C 70.52, H 11.62, N 3.92.

実測値(%): C 70.49, H 11.65, N 3.94.

## 実施例 6 ~ 1 1

実施例 5 と同様にして、対応する N-(アシルオキシ) - 5-ノルボルネン - 2, 3-ジカルボキシイミドを製造する。それを化合物 II b1-c と実施例 5 と同様に反応させ、化合物 IAを得る。

結果を第 2 表に示す。

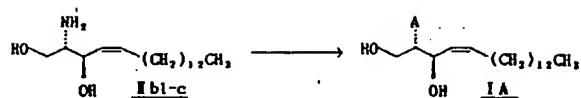
(以下余白)

第 2 表(1)



実施例番号	化合物番号	R <sub>1</sub>	收率(%)	融点[°C] 性状	[\alpha] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
6	IA5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CNH-	94.3	70~ 71 (23°C. c 0.738, CHCl <sub>3</sub> )	-16.9° (22.5°C. c 1.159, CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 3380, 3300, 1645, 1542, 1465	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD(1:1)] 5.77~5.27(2H, m, -CH=CH-), 2.41~1.9(4H, m, -COCH <sub>2</sub> -, =CH-CH <sub>2</sub> -), 0.7~1.0 (6H, m, 2x-CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> として) C 72.01, H 11.62, N 3.65. C 71.89, H 11.69, N 3.74.
7	IA6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(OH)C(=O)NH-	55.1	白色 粉末	-8.3° (23°C. c 0.738, CHCl <sub>3</sub> )	(CHCl <sub>3</sub> ) 3620, 3460, 1655, 1505, 1467	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD(1:1)] 5.80~5.27(2H, m, -CH=CH-),	(C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ・0.5H <sub>2</sub> Oとして) C 73.16, H 12.28, N 2.37. C 73.25, H 12.23, N 1.91.
8	IA8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COCH(=O)CH <sub>2</sub> COH-	79.5	87.5 ~ 88.5 (24.5°C. c 0.566, CHCl <sub>3</sub> )	-3.9° (24.5°C. c 0.566, CHCl <sub>3</sub> )	(CHCl <sub>3</sub> ) 3420, 1705, 1675, 1500	[CDCl <sub>3</sub> ] 7.1(1H, NH), 5.30~5.80 (3H, m, -CH=CH-, -CH(O)-), 4.63(1H, m, -CR(N)-), 2.30 ~1.90(2H, m, -CH <sub>2</sub> CH=), 1.45 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.30 (22H, s, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> として) C 65.75, H 10.60, N 6.14. C 65.74, H 10.60, N 6.20.

第2表(2)



実験 番 号	化合物 番号	R <sub>4</sub>	收率 (%)	融点 [°C] 性状	[\alpha] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
9	IA9		41	136- 137 (24°C. c 0.371, CHCl <sub>3</sub> )	-6.2° (24°C. c 0.371, CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 3400, 3300, 1670, 1650, 1560	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD(1:1)] 5.80-5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.03(3H, s, NAc), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> として) C 66.29, H 10.62, N 7.03, C 66.02, H 10.44, N 7.08,
10	IA10		63.1	白色 粉末 (23°C. c 0.644, CHCl <sub>3</sub> )	-7.6° (23°C. c 0.644, CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 3400, 3290, 1640, 1550	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.77-5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.00(3H, s, NAc), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> として) C 66.66, H 10.75, N 6.76, C 66.61, H 10.65, N 6.88,
11	IA11		58.2	167 - 170 (半融 CHCl <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub> OH (1:1))	-13.7° [23°C. c 0.489, CHCl <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub> OH (1:1)]	(KBr) 3400, 3330, 1650, 1628, 1573, 1535	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.77-5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.00(3H, s, NAc), 0.90 (3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> として) C 63.26, H 9.96, N 9.22, C 63.56, H 10.03, N 9.38,

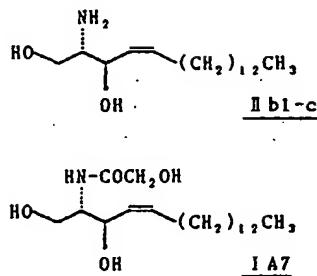
第2表(3)



実験 番 号	化合物 番号	R <sub>4</sub>	收率 (%)	融点 [°C] 性状	[\alpha] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
12	IA7		70	78- 80 (25°C. c 0.529, CH <sub>3</sub> OH)	-39.5° (25°C. c 0.529, CH <sub>3</sub> OH)	(KBr) 1635	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.73-5.20(2H, m, -CH=CH-), 3.5-4.1(6H, m, -CH <sub>2</sub> CH=), 2.4-1.8 (2H, m, -CH <sub>2</sub> CH=), 1.3(22H, m, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> として) C 66.53, H 11.00, N 3.88, C 66.42, H 10.80, N 4.16,
13	IA8		90	90 - ~94 (半融 CHCl <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub> OH (10:1))	-20.9° [23°C. c 0.368, CHCl <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub> OH (10:1)]	(KBr) 3360, 3300, 1667, 1655, 1567	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.80-5.23(2H, m, -CH=CH-), 0.9(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> として) 0.2H <sub>2</sub> Oとして C 64.48, H 10.67, N 7.16, C 64.19, H 10.65, N 7.48,

## 実施例 1-2

(2S, 3R)-2-グリコリルアミノ-1,3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン  
IA7



2-アセチルグリコール酸 7.1 mg (0.06 ミリモル) および N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシミド 10.8 mg (0.06 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 3 ml に溶解する。この溶液にジシクロヘキシリカルボジミドに 4 mg (0.06 ミリモル) を加え、室

ると化合物 IA7、10.5 mg (収率 70%) が得られる。

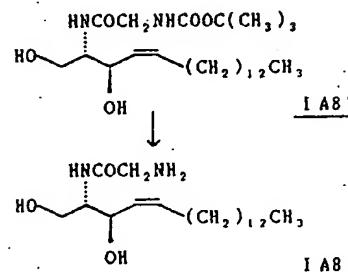
化合物 IA7 の物理恒数は、第 2 表に示す。

(以下余白)

温で 30 分間攪拌する。析出した不溶物を滤去すると、N-(2-アセチルグリコリルオキシ)-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシミドを含む滤液を得る。この滤液を化合物 IIb1-c、15.0 mg (0.05 ミリモル) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に加え、室温で 3.5 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固すると残渣、33.1 mg が得られる。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (2S, 3R)-2-((2S)-3-hydroxy-4-((2S)-3-hydroxy-4-oxo-5-oxohexylidene)amino)hexane-1,3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン 1.75 mg (収率 8.1%) が得られる。上記化合物を無水メタノール 1.0 ml に溶解した後、1 M ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 0.1 ml を加え、室温で 4.5 分間放置する。反応液にイオン交換樹脂アンバーティート IR-120B (H<sup>+</sup>) を加えて中和する。樹脂を滤去し、メタノールで洗浄する。滤液および洗液を合わし、減圧下溶媒を留去すると残渣 1.79 mg が得られる。残渣を酢酸エチルおよび n-ヘキサン混液から結晶化す

## 実施例 1-3

(2S, 3R)-2-グリシルアミノ-1,3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン  
IA8



実施例 8 で得た化合物 IA8' 27.8 mg (0.0608 ミリモル) のジクロロメタン溶液 7 ml に、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液をジクロロメタンで希釈した後、2 M 水酸化ナトリウムおよび水で順次洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下

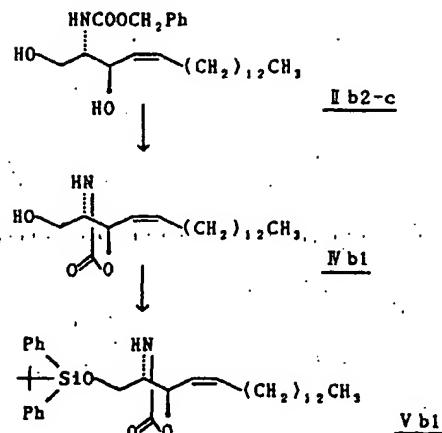
溶媒留去すると残渣 1.77 mg が得られる。残渣をメタノールおよびエーテル混液から結晶化すると化合物 I A8、1.02 mg が得られる。

化合物 I A8 の物理恒数は、第 2 表に示す。

(以下余白)

参考例 1

(2S, 3R)-2, 3-N, O-カルボニル-1-O-(tert-ブチルジフェニルシリル)-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン V b1



文献記載の方法 [アール・エイッチ・ボウフィンら (R. H. Bouffin et al.) ジャーナル・オブ・ザ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 第 51巻、5320頁、1986年] で合成した (2S, 3R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン II b2-c 2.0 g (4.51 ミリモル) をジメチルホルムアミド 1.0 ml に溶解した後、窒素気流下で氷冷する。この溶液に 5.0% 水素化ナトリウム 2.21 mg (4.61 ミリモル) を加え、水素の発生が終わるまで攪拌する。次いで、反応混合物を油浴中、50°C に 1 時間加熱する。冷後、反応液を大量の氷水中に注ぎ、析出した生成物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去すると残渣 1.4 g が得られる。残渣を精製する事なくジメチルホルムアミド 5 ml に溶解した後、イミダゾール 7.53 mg (11.0 ミリモル) および tert-ブチルクロロジフェニルシラン 1.43 ml (5.5 ミリモル) を加え室温に 48 時間

放置する。反応液を大量の水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。えられた残渣を、n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1) を溶出溶媒とするローバーカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 V b1、1.3 g (収率 50%) が得られる。

シロップ

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -37.2° (25°C, c 1.525, CHCl<sub>3</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3460, 1760, 1112.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.8~7.3 (10H, m, 芳香族系水素), 5.97 (1H, s, NH, CD<sub>3</sub>OD 处理で消失), 5.80~5.23 (3H, m, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CO-), 4.0~3.5 (3H, m, -CH(NH)-, -CH<sub>2</sub>OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Ph<sub>2</sub>), 1.03 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析 (C, H, N, O, Si として)

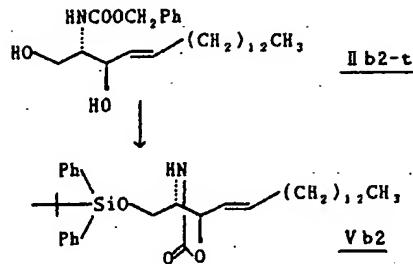
計算値 (%) C 74.55, H 9.47, N 2.60,

実測値 (%) C 74.66, H 9.76, N 2.30.

(以下余白)

## 参考例2

(2S, 3R)-2, 3-N, O-カルボニル-1-O-(tert-ブチルジフェニルシリル)-1, 3-ジヒドロキシ-4-トランス-オクタデセン Vb2

IR(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3460, 1760, 1114.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.8~7.3(10H, m, 芳香族系水素), 6.03~5.30(3H, m, -CH=CH-, NH), 5.00(1H, t, J=7.5Hz, -CH(O)-), 3.80(1H, m, -CH(N)-), 3.60(2H, d, -CH<sub>2</sub>OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph<sub>2</sub>), 1.03(9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Siとして)

計算値(%) C 74.55, H 9.47, N 2.48.

実測値(%) C 74.26, H 9.45, N 2.47.

(以下余白)

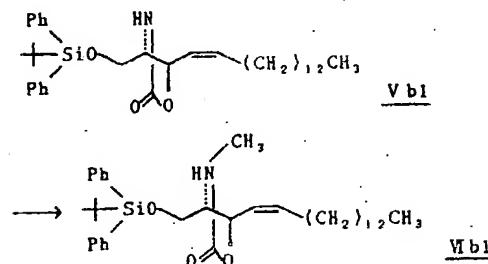
化合物 IIb2-t (ジャーナル・オブ・ザ・オルガニック・ケミストリー記載)を参考例1と同様に反応させ、化合物 Vb2を得る。

## シロップ

[α]<sub>D</sub> -6.0° (25°C, c 1.045, CHCl<sub>3</sub>)

## 参考例3

(2S, 3R)-2-メチルアミノ-2, 3-N, O-カルボニル-1-O-(tert-ブチルジフェニルシリル)-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン Vb1



化合物 Vb1、1.647g (2.92ミリモル)をジメチルホルムアミド20mlに溶解する。この溶液にヨウ化メチル0.73ml (11.68ミリモル)および酸化銀1.35g (5.84ミリモル)を加え、室温で48時間攪拌する。不

溶物をセライトを用いて滤去した後、滤液を酢酸エチルで希釈する。酢酸エチル溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去すると残渣1.4gが得られる。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)を溶出溶媒とするローバーカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 Vb1、1.09g (収率65%)が得られる。

## シロップ

[α]<sub>D</sub> -26.3° (22°C, c 1.173, CHCl<sub>3</sub>)IR(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1750, 1112.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.90~7.23(10H, m, 芳香族系水素), 5.87~5.17(3H, m, -CH=CH-, -CH(O)-), 3.83~3.50(3H, m, -CH<sub>2</sub>OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph<sub>2</sub>, -CH(N)-), 2.78(3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 1.03(9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Siとして)

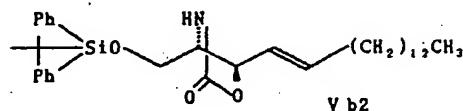
計算値(%) C 74.81, H 9.59, N 2.42.

実測値(%) C 74.32, H 9.53, N 2.48.

(以下余白)

## 参考例4

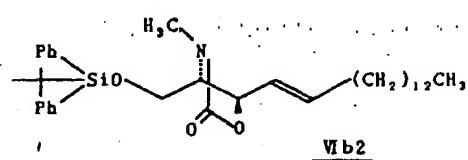
(2S, 3R)-2-メチルアミノ-2, 3-N, O-カルボニル-1-O-tert-ブチルジフェニルシリル-1, 3-ジヒドロキシ-4-トランス-オクタデセン Vb2



が得られる。シロップ。

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80~7.20 (10H, m, 芳香族性水素), 6.03~5.48 (2H, m, -CH=CH-), 4.88 (1H, t, J=7.5Hz, -CH(O)-), 3.90~3.43 (3H, m, -CH<sub>2</sub>OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.75 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 1.07 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

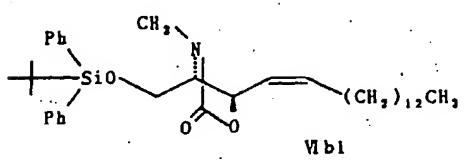
(以下余白)



化合物 Vb2 (520 mg) を参考例3の場合と同様にしてヨウ化メチルおよび酸化銀でN-メチル化すると化合物 Vb2, 404 mg (収率 75.8 %)

## 参考例5

(2S, 3R)-2-アミノメチル-2, 3-N, O-カルボニル-1, 3-ジヒドロキシ-4-ジス-オクタデセン Vb1



フロライド-テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加え、室温に30分間放置する。反応液を減圧下濃縮乾固する。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 Vb1, 194 mg (収率 66 %) が得られる。

mp. 73~74°C.

[α]<sub>D</sub> -21.9° (22°C, c 0.604, CHCl<sub>3</sub>).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3450, 1740, 1720.

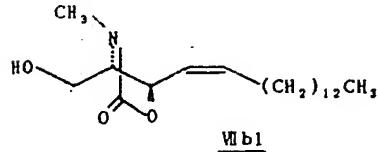
<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5.97~5.50 (2H, m, -CH=CH-), 5.33 (1H, t, J=7.5Hz, -CH(O)-), 4.0~3.57 (3H, m, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(N)-), 2.93 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 2.47 (br. 1H, OH), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析 : (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

計算値(%) : C 70.75, H 10.99, N 4.13.

実測値(%) : C 70.66, H 10.95, N 4.19.

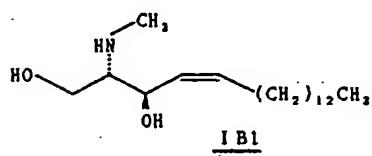
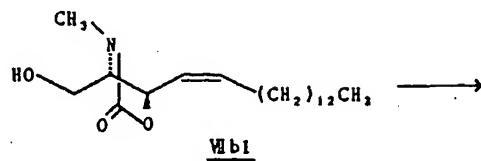
(以下余白)



化合物 Vb1, 500 mg (0.865 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 50 ml に溶解する。この溶液に 1 M テトラ-n-ブチルアンモニウム

## 実施例 1.4

(2S, 3R)-2-メチルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン IB1



化合物 VIb1、475 mg (0.82ミリモル) を 2 M 水酸化ナトリウム、20 ml および 95% エタノール 10 ml の混液に加え、油浴上 80°C で 26 時間加熱攪拌する。冷後、反応液の pH 値を希塩酸を加えて弱アルカリ性 (~1.0) とした後、大量の水水中に注ぐ。析出した生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾

燥後溶媒を減圧下留去する。得られた残渣をクロロホルム-メタノール-水 (7:3:1、下層) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 IB1、251 mg (収率 97.6%) が得られた。

mp 32-34°C.

[\alpha]D -10.8° (21°C, c 0.424, CHCl3).

IR (KBr) cm⁻¹: 3360, 3290, 1461, 1078, 1005.

<sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, CHCl3, +CD3OD (1:1)): 5.77-5.27 (2H, m, -CH=CH-), 3.68 (2H, d, J=6Hz, -CH2OH), 2.45 (3H, s, N-CH3), 0.87 (3H, t, -CH3).

元素分析 (C, H, N, O として)

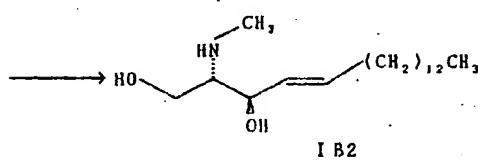
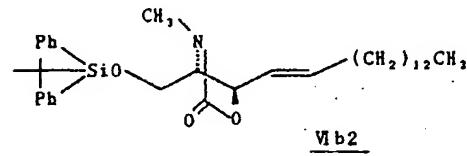
計算値 (X): C 72.36, H 12.53, N 4.44.

実測値 (X): C 72.42, H 12.49, N 4.64.

(以下余白)

## 実施例 1.5

(2S, 3R)-2-メチルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-トランス-オクタデセン IB2



化合物 VIb2、400 mg (0.692ミリモル) を 2 M 水酸化ナトリウム 11 ml および エタノール 11 ml 混液と油浴上 80°C に 5 時間加熱攪拌する。冷後、反応液の pH 値を、希塩酸を加える事により弱アルカリ性 (~9) とした後、大量の水水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出する。有機

層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去すると残渣 307 mg が得られる。残渣をアセトニトリル-酢酸-水 (1.5:1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。得られた酢酸塩をクロロホルムおよびメタノール混液に溶解した後、イオン交換樹脂アンバーライト IRA-400(OH-) を加えて 30 分間攪拌する。樹脂を滤去し、メタノールで洗浄する。滤液および洗液を合し、減圧下濃縮乾固すると化合物 IB2、121 mg (収率 55.8%) が得られた。

mp 58.5-59.5°C.

[\alpha]D -1.8° (20°C, c 0.740, CHCl3).

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 3320, 3280, 1465.

<sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, CDCl3, +CD3OD): δ 6.0-5.3 (2H, m, -CH=CH-), 4.23 (1H, t, J=6Hz, -CH2OH-), 3.70 (d, 2H, J=4.5Hz, -CH2OH), 2.43 (3H, s, N-CH3), 0.88 (3H, t, -CH3).

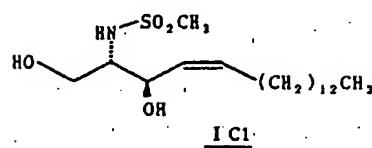
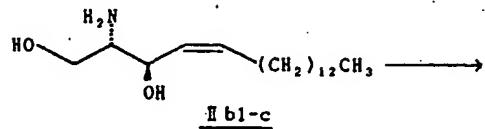
元素分析 (C, H, N, O として)

計算値 (X): C 69.97, H 12.36, N 4.30.

実測値 (X): C 69.73, H 11.88, N 4.19.

## 実施例 1 6

(2S, 3R)-2-メタンスルホニルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン I C1



化合物 II b1-c, 400 mg (1.335 ミリモル) および炭酸カリウム 738 mg (5.34 ミリモル) のジクロロメタン 1.5 ml および精製水 1.0 ml 溶液に、メタンスルホン酸クロライド 0.2 ml (2.67 ミリモル) を加え、室温で 1 時間 30 分間激しく攪拌する。反応混合物を水水中に注ぎ有

機層を分離する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去すると残渣 459 mg が得られる。残渣をクロロホルム-メタノール (30:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 I C1, 198 mg (収率 39.2%) が得られる。白色粉末。

$[\alpha]_D -12.5^\circ$  (24°C, c 1.237, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ : 3610, 3520, 3380, 1465,

1425, 1405, 1330, 1150.

<sup>1</sup>H-NMR. (90MHz, CDCl<sub>3</sub>, +CD<sub>3</sub>OD (1:1)): 5.80~

5.27 (2H, m, -CH=CH-), 3.70 (2H, d, J=6Hz,

-CH<sub>2</sub>OH), 3.03 (3H, s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (3H, t,

J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析: (C, H, N, S として)

計算値 (%): C 60.44, H 10.41, N 3.71,

S 8.49.

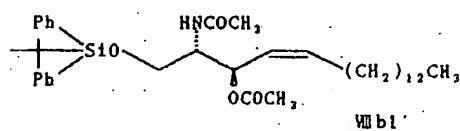
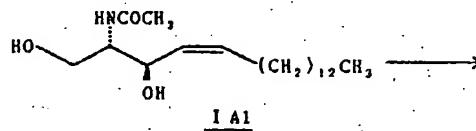
実測値 (%): C 60.39, H 10.30, N 3.74,

S 8.21.

(以下余白)

## 参考例 6

(2S, 3R)-2-アセタミド-3-アセチルオキシ-1-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4-シス-オクタデセン VII b1'



化合物 I A1, 840 mg (2.46 ミリモル) およびイミダゾール 201 mg (2.95 ミリモル) をジメチルホルムアミド 8 ml に溶解する。この溶液に *tert*-ブチルクロロジフェニルシリラン 0.77 ml (2.95 ミリモル) を加え室温で 48 時間放置する。反応混合物を大量の水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を分離し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去する。得られた残渣 1.61 g を *n*-ヘキサン-酢酸エチル (2:1) を溶出溶媒とするローバーカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 VII b1', 1.02 g (収率 69.5%) が得られた。シロップ。

次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣 1.52 g を無水ビリジン 1.0 ml に溶解した後、無水酢酸 2 ml を加えて室温で 48 時間放置する。反応液を大量の氷水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を分離した後、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去する。得られた残渣 1.61 g を *n*-ヘキサン-酢酸エチル (2:1) を溶出溶媒とするローバーカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 VII b1', 1.02 g (収率 69.5%) が得られた。シロップ。

$[\alpha]_D -7.2^\circ$  (20°C, c 0.815, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ : 3460, 1739, 1675, 1510.

<sup>1</sup>H-NMR. (90MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76~7.31 (10H,

芳香族性水素), 5.90~5.10 (4H, m, NH,

-CH=CH-, -CH(OAc)-), 4.31 (1H, m, -CH(N)-),

3.90~3.53 (2H, m, -CH<sub>2</sub>OH), 1.93, 1.87 (each

3H, each s, OAc, NAc), 1.07 (9H, s,

C(CH<sub>3</sub>),), 0.88 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

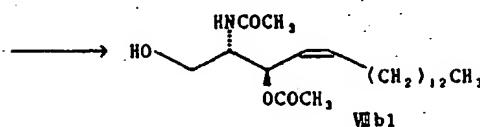
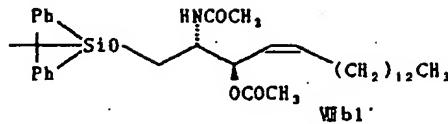
元素分析: (C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>Sとして)

計算値(%): C 73.38, H 9.56, N 2.25.

実測値(%): C 73.08, H 9.73, N 2.34.

(以下余白)

## 参考例7

(2S, 3R)-2-アセタミド-3-アセチルオキシ-1-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン Wb1'

化合物Wb1', 1.02 g (1.717ミリモル)を無水テトラヒドロフラン1.0mlに溶解した後、1Mテトラローブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液0.86mlを加え、室温に1時間放置する。反応液を減圧下濃縮乾固し、得られた残渣をヨー-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物Wb1。

5.04 mg (収率76.5%)が得られる。

mp 70-70.5°.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -25.6° (20°C, c 0.812, CHCl<sub>3</sub>).IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ : 3610, 3440, 1740, 1670,

1510.

<sup>1</sup>H-NMR. (90MHz, CDCl<sub>3</sub>, +CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.2~5.9 (3H, m, -CH=CH-, -CH(O)-), 4.50 (1H, m, -CH(N)-), 2.40~1.93 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH=), 2.03, 1.97 (each 3H, s, OAc, NAc), 1.30 (22H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

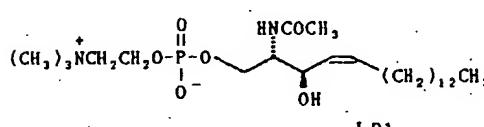
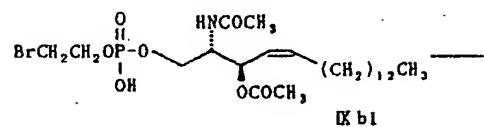
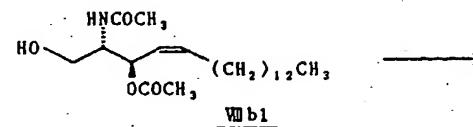
元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>Sとして)

計算値(%): C 68.71, H 10.62, N 3.76.

実測値(%): C 68.89, H 10.77, N 3.65.

(以下余白)

## 実施例17

(2S, 3R)-2-アセタミド-1-O-(2-トリメチルアンモニウムエチルホスホリル)-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン ID1

化合物Wb1', 2.04 mg (0.531ミリモル)を無水テトラヒドロフラン、3mlに溶解し、窒素気流下、水冷する。この溶液に10% (w/v) n

—ブチルリチウム—ブーケサン溶液 0.85 ml (1.327ミリモル)を加え、1分間攪拌する。次いで $\beta$ -ブロモエチルホスホリルジクロリド 3.21 mg (1.327ミリモル)を無水テトラヒドロフラン 1 ml に溶解した液を加え、同温度で2時間攪拌する。この反応液に5.0%含水ビリジン 3 ml を加え、室温に一夜放置する。反応液を減圧下濃縮乾固する。得られた残渣をクロロホルム—メタノール—水 (7:3:1, 下層) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。得られた (2S, 3R) -2-アセタミド-3-アセチルオキシ-1-(2-ブロモエチルホスホリル)オキシ-4-シス-オクタデセン Xb1, 1.04 mg をクロロホルム-ジメチルホルムアミド-イソプロパノール (3:5:5) の混液 1.3 ml に溶解した後、2.8% (v/v) トリメチルアミン水溶液 2.8 ml を加え、50°Cで8時間加熱攪拌する。冷後、反応混合物を減圧下濃縮乾固する。得られた残渣 2.13 mg を無水メタノール 1.0 ml に溶解した後、1Mナトリウムメトキシド

—メタノール溶液 (0.5 ml) を加え室温に6時間放置する。反応液に希塩酸を加えて中和した後、減圧下濃縮乾固する。得られた残渣をクロロホルム—メタノール—水 (7:3:1, 下層) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 ID1, 8.8 mg (収率 32.7%) が得られる。

白色粉末。

$[\alpha]_D +6.9^\circ$  (23°C, c 0.638, MeOH).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1655, 1550, 1468, 1375.

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 5.70~5.30 (2H, m, -CH=CH-), 3.23 (9H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.0 (3H, s, NAc), 1.30 (22H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6, -CH<sub>3</sub>)

元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P·1.3H<sub>2</sub>Oとして)

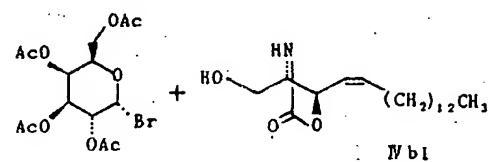
計算値 (%): C 56.64, H 10.19, N 5.29.

実測値 (%): C 56.67, H 9.86, N 5.52.

(以下余白)

#### 参考例 8

(2S, 3R) -2-アミノ-2, 3-N, O-カルボニル-1-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシロキシ)-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン Xb1



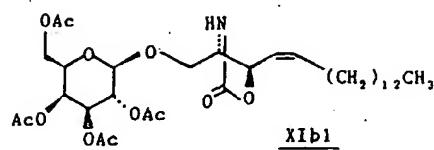
2.03ミリモル) および化合物 Nb1, 6.60 mg (2.03ミリモル) を無水ベンゼン 3.0 ml に溶解した後、空素気流下、1.0 ml の溶媒を留去する。冷後粉末にしたモレクュラーシーブ 4A, 3.2 g を加え、室温で30分間攪拌する。この混合物に炭酸銀 1.12 g および過塩素酸銀 1.1 mg を加え室温で3時間攪拌する。不溶物をセライトを用いて滤去した後、滤液を炭酸水素ナトリウムおよび水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去する。得られた残渣をn-ヘキサン-アセトン (3:1) を溶出溶媒とするローバーカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 Xb1 2.15 mg (収率 16%) が得られる。白色粉末。

$[\alpha]_D -30.6^\circ$  (23°C, c 0.861, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.15, 2.10, 2.05, 1.97 (each 3H, each s, 4×OAc), 1.25 (22H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

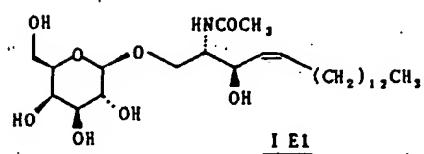
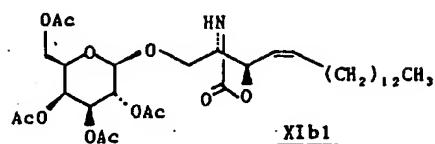
(以下余白)

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトビラノシル ブロミド, 8.36 mg (



## 実施例 18

(2S, 3R)-2-アセクミド-1-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシロオキシ)-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン I E1

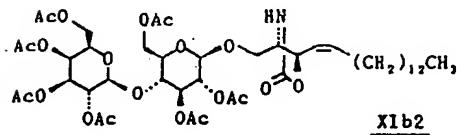
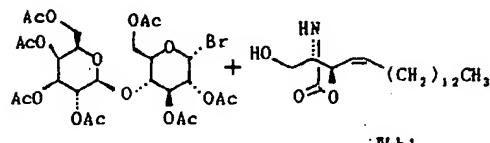


上記で得た化合物 XIb1, 215 mg (0.327ミリモル)を2M水酸化ナトリウム1.2 mlおよびエタノール1.2 mlの混液に溶解し油浴上80°Cで3時間加熱攪拌する。冷後、反応液を希塩酸を加

実測値(%) : C 58.20, H 9.62, N 2.73.

## 参考例 9

(2S, 3R)-2-アミノ-2, 3, N, O-カルボニル-1-[4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル)-2, 3, 6-トリ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコビラノシリル]-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン XIb2



えて中和した後、凍結乾燥する。得られた残渣をメタノール1.0 mlで抽出し、不溶物を滤去する。滤液を減圧下濃縮乾固すると残渣368 mgが得られる。残渣を無水メタノール1.0 mlに溶解した後、無水酢酸0.5 mlを加え、室温に2時間放置する。反応混合物を減圧下濃縮乾固した後、残渣を少量のエタノールで抽出し、不溶物を滤去する。滤液を減圧下濃縮乾固すると残渣220 mgが得られる。残渣をクロロホルム-メタノール(5:1)を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 I E1, 79 mg (收率47.3%)が得られる。

mp 123 (半融)~130°.

[\alpha]D -20° (21°C, c 0.665, MeOH).

IR (KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400, 1655, 1635, 1540.

<sup>1</sup>H-NMR (90MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 5.93~5.23 (2H, m, -CH=CH-), 1.93 (3H, s, NAc), 1.30 (22H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub>·1.7H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C 58.44, H 9.89, N 2.62.

化合物 XIb1の合成の場合と同様にして、4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル)-2, 3, 6-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコビラノシリルブロミドと化合物 IVb1とを炭酸銀および過塩素酸銀の存在下にベンゼン中で縮合すると化合物 XIb2が得られる。(收率33%).

白色粉末。

[\alpha]D -31.1° (23°C, c 1.136, CHCl<sub>3</sub>).

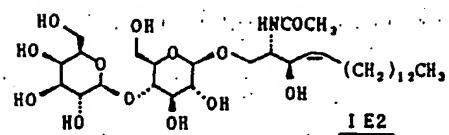
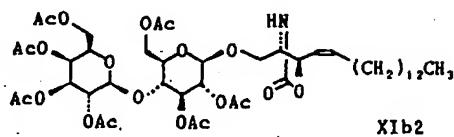
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1755.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.15, 2.13, 2.03, 1.93 (totally 21H, eachs. 7×OAc), 1.25 (22H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

(以下余白)

## 実施例 19

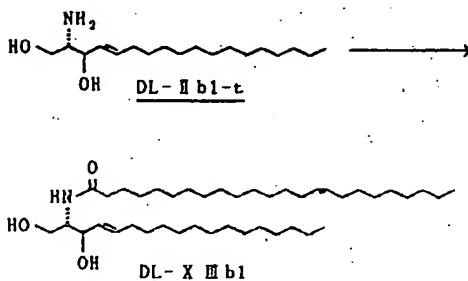
(2S, 3R)-2-アセタミド-1-[4-O-(β-D-ガラクトビラノシリル)-β-D-グルコビラノシロキシ]-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン I E2



化合物 I E1 の合成の場合と同様にして、化合物 XIb2 を 2 M 水酸化ナトリウム-エタノール混液で脱保護基を行つた後、無水酢酸-メタノールで N-アセチル化を行うと化合物 I E2 が得られる。

## 参考例 10

(2S\*, 3R\*, 4E, 15Z)-1,3-ジヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノオクタデセン DL-X III b1



ネルボン酸 4.00 g (10.4 ミリモル) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に 2-クロロ-N-メチルビリジニウムアイオダイド 3.00 g (1.14 ミリモル) 及びトリエチルアミン 2.32 g (22.8 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌する。次いで DL-スファインゴシン DL-II b1-t [ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.

mp. 217-218°.

[\alpha]D -12.4° (25°C, c 0.515, CH3OH).

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 1635.

1H-NMR (90MHz, CD3OD): δ 5.70~5.20 (2H, m, -CH=CH-), 2.3~1.97 (2H, m, -CH, CH=), 1.90

(3H, s, NAc), 1.30 (22H, m, -(CH2)11-), 0.87

(3H, t, J=6Hz, -CH2-).

元素分析 (C, H, N, NO, 0.5H2O として)

計算値 (%): C 56.95, H 8.96, N 2.08.

実測値 (%): C 56.85, H 8.94, N 2.26.

(以下余白)

]、第 80 卷、1194 頁、1958 年記載の化合物 ]

3.10 g (10.4 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて濾過し、残渣をメタノールで洗い、生成物 DL-X III b1 6.06 g (収率 90 %) を得る。mp 78-80°C

1H-NMR (CDCl3) δ: 5.34 (t, 2H, J=4.5Hz), 5.53 (dd, 1H, J=6Hz, 5Hz), 5.80 (dt, 1H, J=15Hz, 6Hz), 6.25 (d, NH, J=8Hz)

元素分析: C, H, N, NO, として

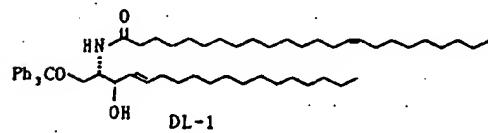
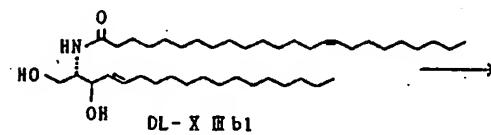
計算値 (%): C 77.84, H 12.60, N 2.16

実測値 (%): C 77.90, H 12.59, N 2.22

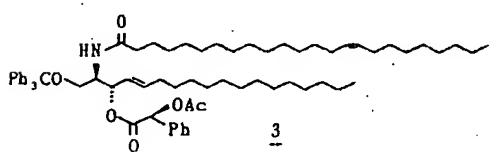
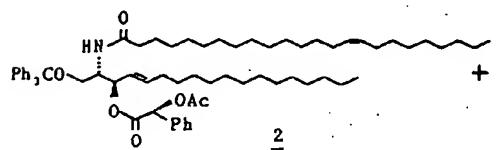
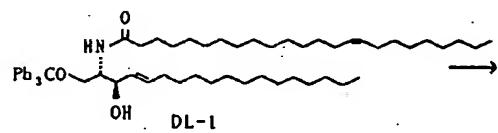
(以下余白)

## 参考例 1-1

(2S\*, 3R\*, 4E, 15'Z)-3-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキシオクタデセン DL-1



DL-セラマイド DL-X III b1 64.8 mg (1.00 ミリモル) のジクロロメタン 20 ml 及び テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に ピリジン 6 ml 次いで トリチルクロライド 84.0 mg (3.00 ミリモル) を室温で加え、2.5 時間攪拌する。反応混合物を水水に注ぎ、エーテルで 2 回抽出する。エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮する。残渣をジクロロメタンと水



(S)-O-アセチルマンデル酸 3.53 g (1.8, 2. ミリモル) 及び チオニルクロライド 1.5 ml の混合物を 30 分加熱還流し、減圧濃縮する。残渣にベンゼンを加え、再び減圧濃縮し、残渣をトルエン 30 ml に溶かし次の反応に用いる。

に分配し、有機層を分液、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 ジクロロメタン / エーテル = 20 / 1) で分離し、ツクス状の生成物 DL-1 5.40 g (収率 66%) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.26 (dd, 1H, J=16Hz, 6Hz),

5.34 (t, 2H, J=4.5Hz), 5.63 (dt, J=16Hz, 6Hz)

元素分析 : C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C 82.28, H 10.75, N 1.57

実測値 (%) : C 82.05, H 10.63, N 1.54

## 参考例 1-2

(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-[O-アセチル-(S)-マンデロイルオキシ]-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキシオクタデセン 2 及び (2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-[O-アセチル-(S)-マンデロイルオキシ]-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキシオクタデセン 3

1-O-トリチルセラマイド DL-1 5.40 g (8.06 ミリモル) のトルエン (93 ml) 及び ピリジン (26 ml) 溶液に先に調製した酸クロライド溶液を滴下し、室温で 30 分攪拌する。反応混合物を水水に注ぎ、エーテルで 2 回 (100 ml ずつ) 抽出する。エーテル層は水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 ジクロロメタン / エーテル = 50 / 1) でジアステレオマーの分離を行い  $RF = 0.38$  溶出部から生成物 3 を 2.60 g (収率 40%, 油状)、そして  $RF = 0.26$  溶出部から生成物 2 を 2.20 g (収率 34%, 油状) 得る。

化合物 2

$[\alpha]_D +27.5$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.19 (s, 3H, Ac), 3.18 (dd, 1H, J=4.5Hz, 10Hz, C1H), 3.34 (dd, 1H, J=4.5Hz, 10Hz, C1H), 4.29 (m, 1H, C2H), 5.08

(dd, 1H, J=16Hz, 6Hz), 5.24-5.48 (m, 3H, C5H,

C15'H, C16'H), 5.55 (dd, J=6Hz, 6Hz, C3H), 5.71 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz), 5.86 (s, 1H, マンダル CH).

## 化合物 3

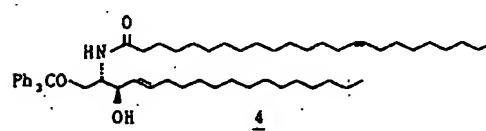
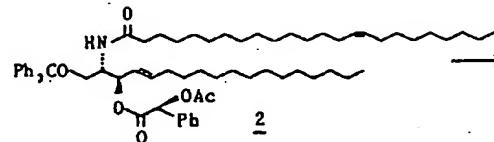
$[\alpha]_D +23.5^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.08 (s, 3H, Ac), 3.02 (dd, 1H, J=10Hz, 6Hz, C1H), 3.14 (dd, 1H, J=10Hz, 6Hz, C1H), 4.30 (m, 1H, C2H), 5.12 (d, 1H, J=9Hz, NH), 5.22-5.40 (m, 3H, C4H, C15'H, C16'H), 5.46 (dd, 1H, J=7Hz, 5Hz, C3H), 5.71 (dt, 1H, J=15Hz, 6Hz), 5.86 (s, 1H, マンダル CH).

(以下余白)

## 参考例 1 3

(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキシオクタデセン 4



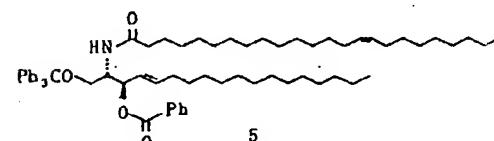
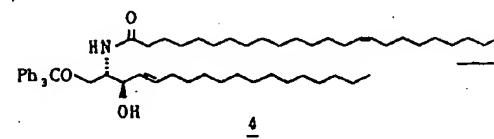
D-マンデレート 2 2.15g (2.01ミリモル)のメタノール (100ml) 及びトルエン (20ml) の溶液に 1N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 0.2ml を加え 2 時間 15 分室温で攪拌する。反応混合物にアンバーライト CG-50 を加え室温で 30 分攪拌する。混合物を滤過

し、母液を減圧濃縮し、油状の生成物 4 (約 2.0g) を精製する事なく次の反応に用いる。 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.30 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 3.40 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 3.44 (m, OH), 4.06 (m, C3H), 4.18 (m, C2H), 5.12-5.40 (m, 3H, C4H, C15'H, C16'H), 5.63 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz, C5H), 6.07 (d, 1H, J=8Hz, NH).

(以下余白)

## 参考例 1 4

(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-ベンゾイルオキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオクタデセン 5



D-セラマイド 4 1.60g (1.80ミリモル) のトルエン (40ml) 及びピリジン (5.4ml) 溶液に室温でベンゾイルクロライド 1.27g (9.03ミリモル) を加え、室温で 2.5 時間攪拌する。反応混合物にエーテル及び水を加

え分液する。エーテル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、次いで水で2回洗滌し、乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル = 1000/15)で分離し生成物<sup>5</sup> 1.78 g(収率100%)を得る。油状。

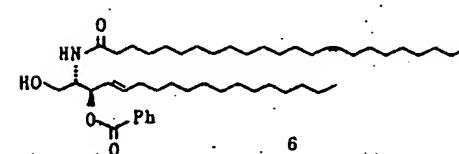
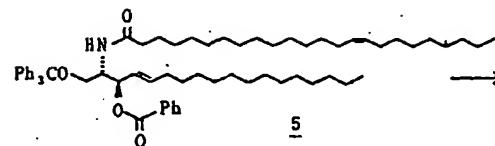
$[\alpha]_D +25.5^\circ$  (c 0.91, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.14 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 3.44 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 4.50 (m, C2H), 5.33 (t, 2H, J=5Hz, C15H, C16H), 5.40 (dd, 1H, J=16Hz, 6Hz, C4H), 5.64 (d, 1H, J=9Hz, NH), 5.68 (dd, 1H, J=7Hz, 8Hz, C3H), 5.86 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz, C5H).

(以下余白)

## 参考例 1-5

(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-ベンゾイルオキシ-1-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノオクタデセン<sup>6</sup>



O-保護D-セラマイド<sup>5</sup> 1.60 g (1.60ミリモル)のトルエン(2.0 ml)及びメタノール(1 ml)溶液に三フッ化ホウ素-エーテル0.4 mlを加え、室温で25分攪拌する。反応混合液にトルエン(2.0 ml)、エーテル(2.0 ml)及び水を加えて分液、有機層は洗液が中性になる

迄水で洗滌し、乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル = 5/1)で分離し、生成物<sup>6</sup> 830 mg(収率69%)を得る。

mp 62-65°C

$[\alpha]_D -13.0^\circ$  (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.93 (broed, OH), 3.73 (m, C1H), 4.28 (m, C2H), 5.34 (t, 2H, J=5Hz, C15H, C16H), 5.50-5.65 (m, C3H, C4H), 5.86 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz, C5H), 6.05 (d, 1H, J=8Hz, NH).

元素分析: C, H, N, O<sub>2</sub>として

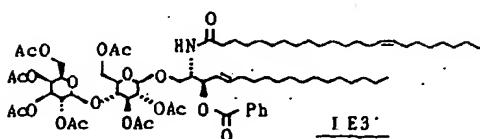
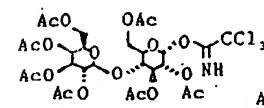
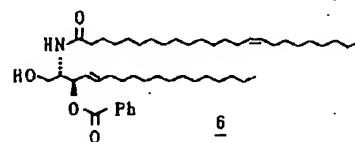
計算値(%): C 78.24, H 11.39, N 1.86,

実測値(%): C 77.93, H 11.25, N 2.02.

(以下余白)

## 実施例 2-0

① (2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-O-ベンゾイル-N-テトラコセノイル-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビタノシリル)- $\beta$ -D-グルコビタノシリル]スフィングニン<sup>1E3'</sup>



3-ベンゾイル-D-セラマイド<sup>6</sup> 480 mg

(0.638ミリモル)及び2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\alpha$ -D-グルコビラノシルトリクロロアセトイミド(IE3)【アングウ・アンデ・ケミエ・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ(Angev. Chem. Int. Ed. Engl.)、第9巻、731頁、1980年記載】1.10g(1.40ミリモル)のジクロロメタン(1.6ml)溶液に3Aモレキュラーシーブを加え、室温で30分搅拌する。次いで三フツ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液8.1mlを室温で滴下し、1時間搅拌する。反応混合物を滤別し、母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄し乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:エーテル/ヘキサン-9/1)で分離し、生成物IE3' 770mg(収率80%)を得る。アモルファス状。

$[\alpha]_D^{25} +1.5^\circ (c 1.01, \text{CHCl}_3)$

物IE3' 410mg(収率82%)を得る。

mp 227°C(分解)

$[\alpha]_D^{25} -10.5^\circ (c 1.05, \text{ビリジン})$

SIMS mass  $MH^+$  972 (MW971)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 4.18 (d, 1H, J=8Hz, Glc-1H), 4.24 (d, 1H, J=8Hz, Gal-1H)

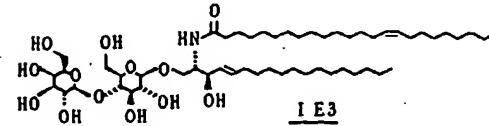
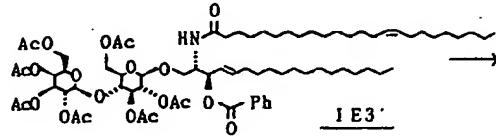
元素分析: C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>NO<sub>11</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 65.49, H 10.48, N 1.41.

実測値(%): C 65.47, H 10.10, N 1.53.

(以下余白)

② (2S,3R,4E,15'Z)-1-O-  
(4-O- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル- $\beta$ -D-グルコビラノシル)-N-テトラコセノイルスファイングニン IE3

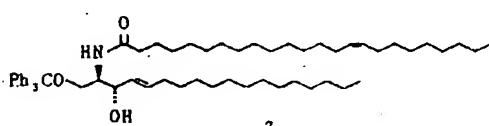
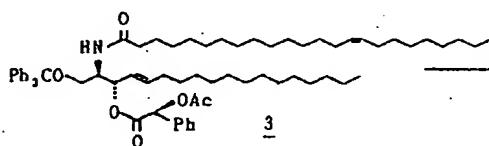


O-保護ラクトシル-D-セラマイド IE3'

700mg(0.510ミリモル)のメタノール(2.5ml)溶液に1N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液1mlを加え、室温で4時間搅拌し、終夜放置する。反応混合物にアンバーリスト15を加え30分搅拌し、混合物を滤過する。滤液を減圧濃縮し、残渣をエタノールで洗い滤別し生成

#### 参考例 1-6

(2R,3S,4E,15'Z)-3-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキシオクタデセン 7



レーマンデレート 32.10g(1.97ミリモル)を、参考例1-3と同様に反応させ、油状の化合物 7-1.75gを得る。

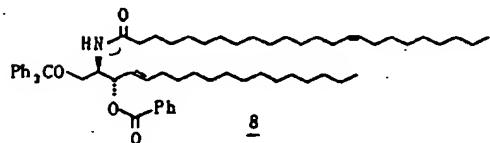
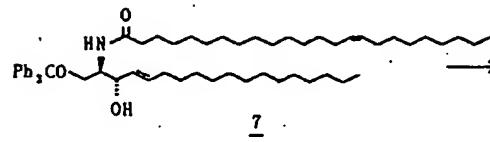
収率: 定量的

$[\alpha]_D^{25} +21.9^\circ (c 1.01, \text{CHCl}_3)$

NMRは、化合物 5 と同じ。

## 参考例 17

(2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-ベンゾイルオキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキシオクタデセン 8



L-セラマイド 7 1.75 g (1.97ミリモル)を、参考例14と同様に反応させ、油状の化合物 8 1.39 gを得る。

収率: 71%

$[\alpha]_D^{25} 15.8^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR 化合物 5と同じ

NMR 化合物 6と同じ

元素分析: C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>NO<sub>2</sub>として:

計算値(%): C 78.24, H 11.39, N 1.86.

実測値(%): C 77.96, H 11.22, N 1.98.

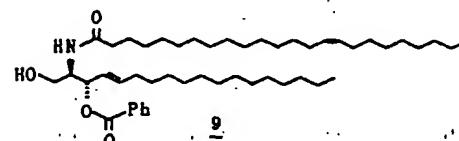
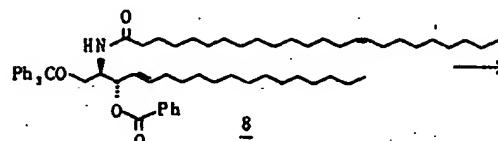
## 実施例 21

① (2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-O-ベンゾイル-N-テトラコセノイル-1-O-[2', 3', 6'-トリ-O-アセチル-4-O-(2', 3', 4', 6'-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル)- $\beta$ -D-グルコビラノシリル]スフィングニン IE4'

(以下余白)

## 参考例 18

(2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-ベンゾイルオキシ-1-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノオクタデセン 9

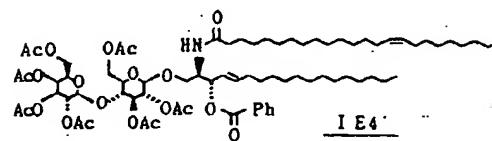
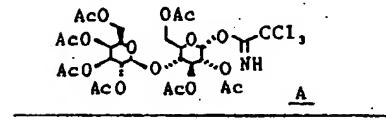
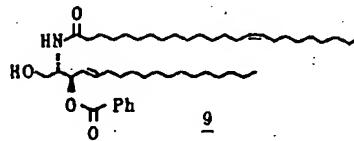


O-保護-L-セラマイド 8 1.20 g (1.20ミリモル)を、参考例15と同様に反応させ、化合物 9 600 mgを得る。

収率: 66%

mp. 59~62°C.

$[\alpha]_D^{25} -14.8^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)



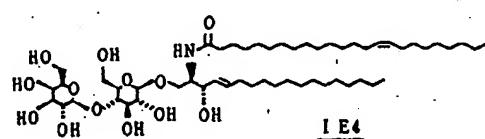
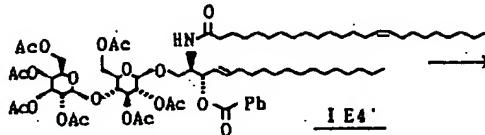
3-ベンゾイル-L-セラマイド 9 400 mgを、実施例20①と同様に反応、処理して、アモルファス状の化合物 IE4' 440 mgを得る。

収率: 60%

$[\alpha]_D^{25} -19.9^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

(以下余白)

② (2R, 3S, 4E, 15'Z)-1-O-  
(4-O- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリ- $\beta$ -  
D-グルコノビラノシリ)-N-テトラコセノイ  
ルスフィンゲニン I E4



O-保護ラクトシリ- $\beta$ -セタマイド I E4'  
400 mgを、実験例20②と同様に反応させ、化  
合物 I E4 237 mgを得る。

収率: 83%

mp. 212°C (分解)

[\alpha]<sub>D</sub> -23.5° (c 0.502, ピリジン)

SIMS mass MH<sup>+</sup>972 (MW971)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.20 (d, 2H, J=8Hz, Gal 及  
び Glc-CH<sub>2</sub>)

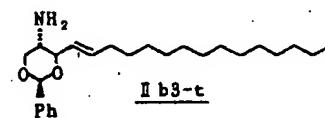
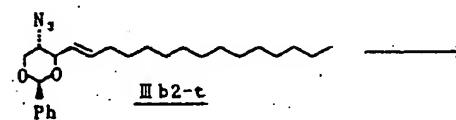
元素分析: C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>NO<sub>11</sub>, 1.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 64.90, H 10.49, N 1.40.

実測値(%): C 65.07, H 10.37, N 1.51.

#### 参考例 1 9

(2S, 4R, 5S, 1'E)-5-アミノ-  
4-ペンタデセニル-2-フェニル-1, 3-ジ  
オキサン II b3-t



アジドジオキサン III b2-t [テトラヘドロン・  
レターズ (Tetrahedron Lett.), 481 頁 19  
86年] 1.24 g (3.00 ミリモル) をビリ

ジン (5 ml) に溶かし、水 1.5 ml を加え、氷水  
冷下、攪拌しながら硫化水素を 2 時間導入し、反  
応混合物を室温で 2 日間密閉して放置する。反応  
混合物を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (溶離剤 酢酸エチル) で分離  
し、生成物 II b3-t 1.00 g (収率 8.6%) を  
得る。

mp 48-50°C

[\alpha]<sub>D</sub> +34.8° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

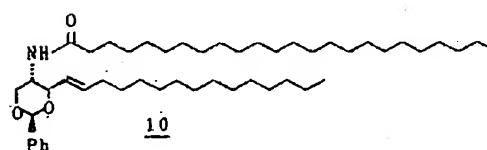
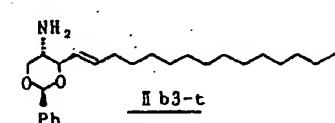
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.82 (dt, 1H, J=10Hz, 5Hz,  
C5H), 4.26 (dt, J=12Hz, 4Hz, C4H)

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>, 0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 76.57, H 10.67, N 3.57.

実測値(%): C 76.53, H 10.53, N 3.70.

(以下余白)



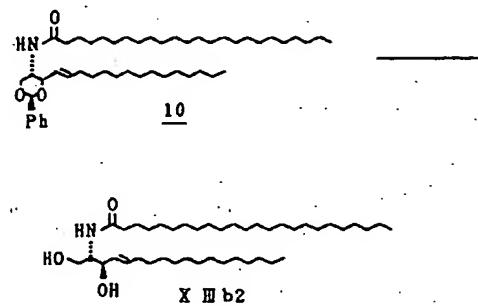
アミノジオキサン II b3-t 3.88 mg (1.00  
ミリモル) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に  
室温、攪拌しながら 5.0% 酢酸ナトリウム水溶液  
5 ml を加える。次いでテトラコサノイルクロライ  
ド 0.58 g (1.50 ミリモル) のテトラヒド  
ロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、混合物を室温で  
2-5 時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、減圧濃縮し、

残渣を水洗し滤過、滤別した結晶を更にメタノールで洗滌し生成物 10 720 mg (收率 99%) を得る。mp 110-111°C

精製する事なく次の反応に用いる。

## 参考例 2-1

(2S, 3R, 4E)-1, 3-ジヒドロキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン

X III b2

1, 3-ベンジリデンセラマイド 10 1.00 g (1.35ミリモル) の 10% 塩化水素-エタノール (20 ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

セラマイド X III b2 6.66 g (10.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (400 ml) 及びビリジン (100 ml) の溶液に室温で攪拌しながらベンゾイルクロライド 1.92 g (13.7ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、滴下後室温で 2 時間攪拌する。反応後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、減圧濃縮、残渣をジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層は水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 酢酸エチル/ジクロロメタン = 9/1) で分離し、生成物 11 4.70 g (收率 61%) を得る。mp 72-74°C

元素分析: C, H, NO, H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C 77.66, H 11.62, N 1.85.

実測値(%): C 77.52, H 11.62, N 2.01.

## 実施例 2-2

① (2S, 3R, 4E)-1-O-ベンゾイル-N-テトラコサノイル-3-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3,

え中和し、溶媒を減圧留去する。残渣を水で洗滌し滤過し、結晶を更にメタノールで洗滌し、生成物 X III b2 0.830 g (收率 95%) を得る。

mp 90-93°C

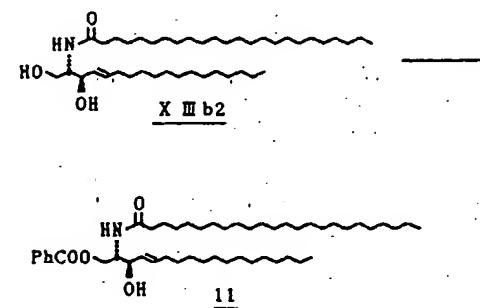
元素分析: C, H, NO, H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C 76.01, H 12.83, N 2.11.

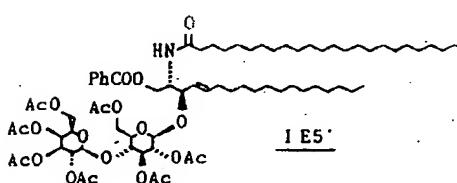
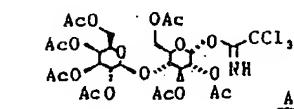
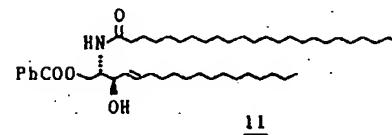
実測値(%): C 76.16, H 12.61, N 1.74.

## 参考例 2-2

(2S, 3R, 4E)-1-ベンゾイルオキシ-3-ヒドロキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン 11



4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリル-β-D-グルコピラノシリル]スファインギニン 1E5



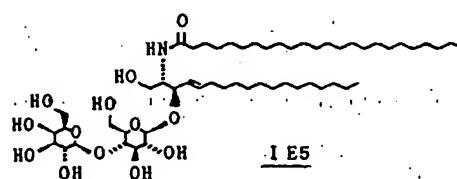
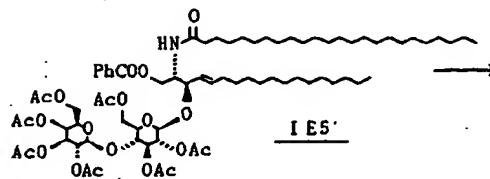
1-ベンゾイルセラマイド 11 754 mg (1.00ミリモル) 及びO-保護-ラクトシリミドート (A) 1.56 g (2.00ミリモル) のジ

クロロメタン (40 ml) 溶液に窒素ガス気流下、3 A モレキュラーシーブを加え、室温で30分攪拌する。次いで反応混合物を-4°Cに冷却して三フッ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液 12.6 mlを滴下し、15分攪拌、さらに室温で2時間攪拌する。反応混合物を濾過し、母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗滌し、乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 エーテル)で分離し、最初に未反応原料 11 200 mg(回収率 27%)を回収した後、生成物 I E5' 40.0 mg(収率 29%)を得る。

ワックス状

$[\alpha]_D -7.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

SIMS mass 1394 (M+Na)<sup>+</sup>



(以下余白)

保護ラクトシルセラマイド I E5' 400 mg (0.290 ミリモル)をメタノール (20 ml)に加温して溶解させ、室温で1N-ナトリウムメト

キシドのメタノール溶液 0.6 mlを加え、2.0時間攪拌する。反応混合物にテトラヒドロフラン (20 ml) 及びアンバーリスト 15を加え1時間攪拌する。ハイフロス-バーセルを用いて混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮、残留する結晶をメタノールで洗滌して生成物 I E5 16.5 mg(収率 5.9%)を得る。mp 190-204°C(分解)

$[\alpha]_D -12.2^\circ$  (c 0.692, ピリジン)

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

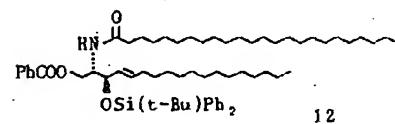
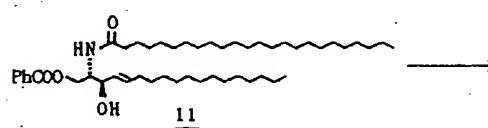
計算値(%) : C 65.49, H 10.48, N 1.41.

実測値(%) : C 65.59, H 10.50, N 1.46.

(以下余白)

### 参考例 2 3

(2S, 3R, 4E)-1-ベンゾイルオキシ-3-ト-ブチルジフェニルシリルオキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン 12

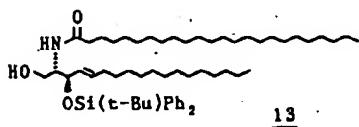
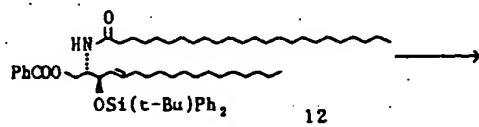


1-ベンゾイルセラマイド 11 150 mg (0.200 ミリモル)のジクロロメタン溶液 (6 ml)に窒素気流下、攪拌しながら4-ジメチルアミノピリジン 58.3 mg (0.480 ミリモル)、次いでト-ブチルクロロジフェニルシラン 6.0 mg (0.22 ミリモル)を滴下し、2時間攪拌後、終夜放置する。反応混合物に水及びジクロロメタンを加え、分液後、乾燥する。溶媒を減圧

留去後、残留する油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル = 30/1)で分離し、油状の生成物 12 150 mg(収率 75%)を得る。

## 参考例 24

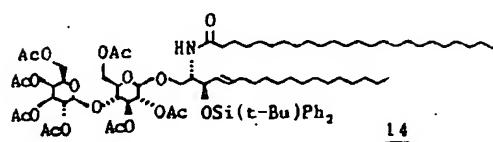
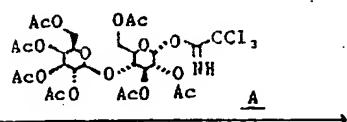
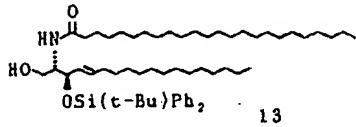
(2S, 3R, 4E)-3-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン 13



O-シリル化セラマイド 12 110 mg(0.11ミリモル)のメタノール溶液(1ml)に1N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液0.1 mlを滴下し、室温で6時間攪拌し、反応混

## 参考例 25

(2S, 3R, 4E)-3-O-*t*-ブチルジフェニルシリル-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル)- $\beta$ -D-グルコビラノシリル]-N-テトラコサノイルスフィングエン 14



O-シリル化セラマイド 13 1.30 g(

合物を終夜放置する。混合物にアンバーリスト15を加え30分攪拌し、遠過する。メタノール濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル = 2/1)で分離し、油状の生成物 13 58 mg(収率 59%)を得る。

$[\alpha]_D -16.0^\circ (c 1.01, \text{CHCl}_3)$

元素分析: C, H, N, O, Siとして

計算値(%): C 78.09, H 11.46, N 1.57.

実測値(%): C 77.91, H 11.47, N 1.65.

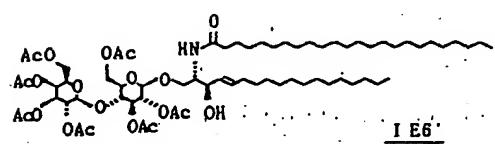
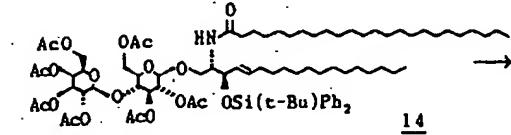
(以下余白)

1.46ミリモル)及びO-保護-ラクトシルイミデート(A)2.50 g(3.20ミリモル)のジクロロメタン(40ml)溶液に窒素ガス気流下、モレキュラーシーブを加え、室温で30分攪拌する。次いで反応混合物を-3°C~-5°Cに冷却し三ツツ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液18.5mlを滴下し、-3°C~2°Cで1.5時間攪拌する。混合物を遠過し、残渣はジクロロメタンで洗滌し、ジクロロメタン層を合わせて飽和食塩水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて洗滌する。洗滌水液は再びジクロロメタンで抽出する(25ml×2回)、ジクロロメタン層を合わせて乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル = 4/1)で分離し、油状の生成物 14 2.20 g(収率 100%)を得る。

(以下余白)

## 実験例 2 3

① (2S, 3R, 4E)-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセナル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル)- $\beta$ -D-グルコビラノシリル]-N-テトラコサノイルスフィングニン I E6'



O-シリルラクトシルセラマイド 14 2.20 g (1, 46 ミリモル) をテトラヒドロフラン (3.0 ml) に溶かし -3 °C ~ 0 °C に冷却する。これに攪拌しながら 1 モルフツ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 1.6 ml を滴下し、同温度で 1 時間、室温に戻して 3 時間攪拌す

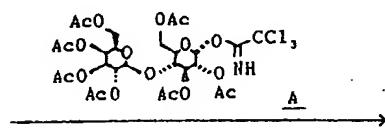
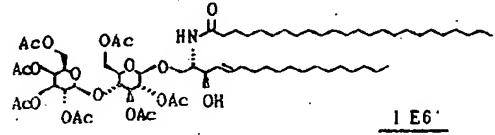
元素分析: C, H, N, O として

計算値 (%): C 63.47, H 9.32, N 1.09

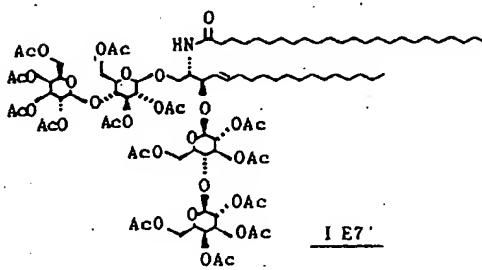
実測値 (%): C 63.64, H 9.41, N 1.28

## 実験例 2 4

① (2S, 3R, 4E)-1, 3-ジ-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセナル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル)- $\beta$ -D-グルコビラノシリル]-N-テトラコサノイルスフィングニン I E7'



る。反応混合物にエーテル (5.0 ml) 及び飽和食塩水 (2.0 ml) を加え分液し、エーテル層を減圧濃縮する。残渣をジクロロメタンに溶かし乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 エーテル/ジクロロメタン = 2/1) で分離し、生成物 I E6' 1.61 g (収率 87%) を得る。mp 80-87 °C  
 $[\alpha]_D -6.4^\circ$  (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>)  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.77 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 9.5 Hz, J<sub>1,3</sub> = 9.5 Hz, GlcH4), 3.87 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = small, J<sub>1,3</sub> = 7 Hz, GalH5'), 4.46 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, GlcH1), 4.48 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, GalH1'), 4.86 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, J<sub>1,3</sub> = 10 Hz, GlcH2), 4.95 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 10.5 Hz, J<sub>1,3</sub> = 3.5 Hz, GalH3'), 5.11 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, J<sub>1,3</sub> = 10.5 Hz, GalH2'), 5.19 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 10 Hz, J<sub>1,3</sub> = 9.5 Hz, GlcH3), 5.34 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, J<sub>1,3</sub> = small, GalH4'), 4.00 (broad 1H, C2H).



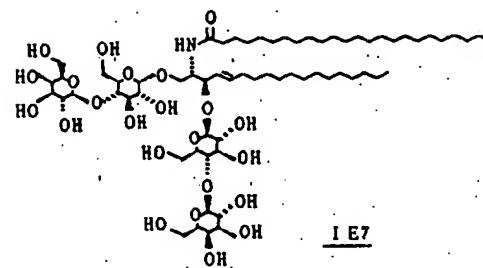
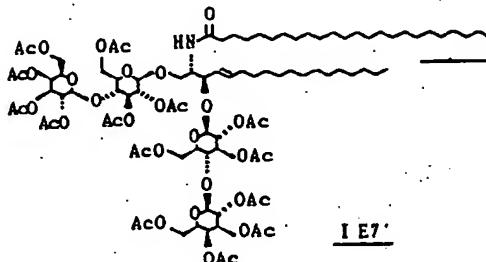
ラクトシルセラマイド I E6' 1.10 g (0.870 ミリモル) 及び O-保護-ラクトシリミデート (A) 2.00 g (2.60 ミリモル) のジクロロメタン (4.0 ml) 溶液に空素ガス気流下、モレキュラーシーブ AW-300 (1 g) を加え室温で 30 分攪拌する。次いで反応混合物を -5 °C に冷却して、三フツ化ホウ素-エーテルの 0.1 モルジクロロメタン溶液 1.0 ml を滴下し同温度で 1 時間、更に室温で 4 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml)、次いで飽和食塩水 (1.0 ml)

で洗浄後、乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤ジクロロメタン/酢酸エチル=1/1)で分離し、生成物 I E7' 0.550 g (収率 34%)を得る。油状。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.88 (t, J=3Hz, 6H, CH<sub>2</sub> ×2), 1.16~1.40 (m, 64H, CH<sub>2</sub> ×32), 1.96, 2.00, 2.04, 2.06, 2.08, 2.12, 2.13, 2.14, 2.18 (42H, COCH<sub>2</sub> ×14), 4.40~4.54 (m, 4H, 7/アリクプロトン), 5.46~5.54 (m, 1H, オレフィンプロトン), 5.56~5.72 (m, 1H, オレフィンプロトン), 5.68 (d, J=4Hz, 1H, NH<sub>2</sub>)。

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E)-1, 3-ジ-O-(4-O-β-D-ガラクトピラノシル-β-D-グルコピラノシル)-N-テトラコサノイルスフィングニン I E7



保護ジテクトシルセタマイド I E7' 550 mg (0.290 ミリモル) のメタノール (10ml) 溶液に室温で 1N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 0.8ml を加え 20 時間攪拌する。反応混合物にテトラヒドロフラン (20ml) とアンバーリスト 15 を加え 30 分攪拌する。ハイフロースーパーセルを用いて混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮、残留する結晶をメタノールで洗浄して生成物 I E7 140 mg (収率 37%)を得る。  
mp 226~230°C (分解)

[α]<sub>D</sub> -25.0° (c 0.31, ピリジン)元素分析: C<sub>46</sub>H<sub>82</sub>NO<sub>12</sub>·H<sub>2</sub>O として

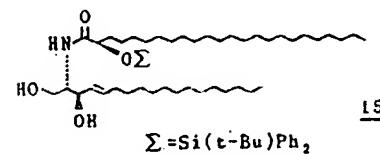
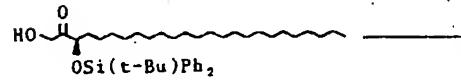
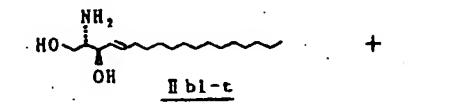
計算値(X): C 60.21, H 9.57, N 1.06.

実測値(%): C 60.21, H 9.67, N 1.16.

(以下余白)

## 参考例 2 6

(2S, 3R, 4E, 2'R)-N-2'-t-ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサノイルスフィングニン I 5



(2R)-2-t-ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサン酸 [グリココンジュゲーツ (Glycoconjugates)、第2巻、105頁、1985年] 1.34 g (2.15 ミリモル) のジクロロメタン (15ml) 溶液に 2-クロロ-N-メチルビリ

ジニウムアイオグアイド 660 mg (2.58ミリモル) 及びトリエチルアミン 0.65 ml を加え、室温で30分攪拌する。次いでスフィンゴシン II bl 15 [ジャーナル・オブ・カルボハイドレート・ケミストリー (J. Carbohydr. Chem.)、第5巻、335頁、1986年] 845 mg (2.15ミリモル) を加え、室温で2.5時間攪拌する。反応混合物に水を加え、有機層を分取、乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 エーテル/ジクロロメタン = 1/3) で分離し、生成物 15 980 mg (収率 50%) を得る。mp 45-47°C

[\alpha] <sub>D</sub> +6.8° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

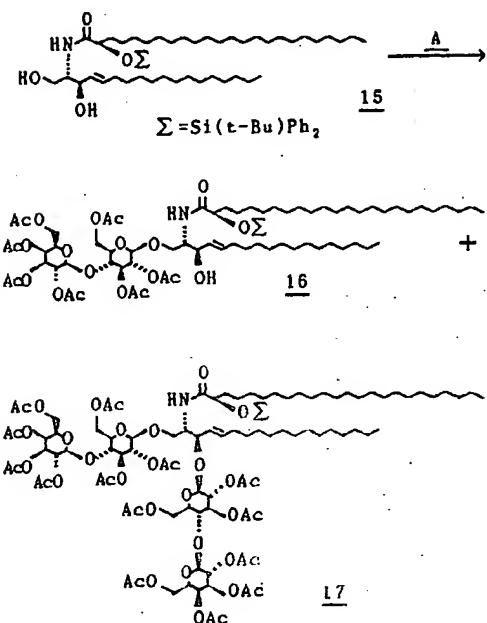
元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub>Si として

計算値 (%): C 77.02, H 11.26, N 1.55.

実測値 (%): C 76.72, H 11.21, N 1.90.

#### 参考例 27

(2S, 3R, 4E, 2'R) - 1 - O - [2, 3, 6 - トリー - O - アセチル - 4 - O - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガ



2'-シリルオキシセタマイド 15 980 mg (1.08ミリモル) をジクロロメタン (10 ml) に溶かし、O-保護ラクトシルイミデート A 1.65 g (2.11ミリモル) 及び 3A モレキユラーシーブを加え室温で30分攪拌する。混合

ラクトビラノシル) -  $\beta$  - D - グルコビラノシル] - N - 2' - t - ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサノイルスフィンゲニン 16 及び (2S, 3R, 4E, 2'R) - 1, 3 - ジ - O - [2, 3, 6 - トリー - O - アセチル - 4 - O - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトビラノシル) -  $\beta$  - D - グルコビラノシル] - N - 2' - t - ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサノイルスフィンゲニン 17

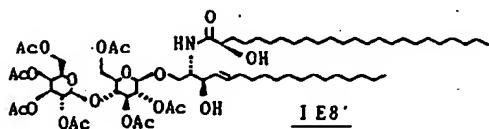
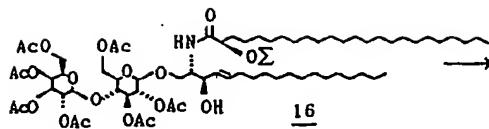
(以下余白)

物を 0°C に冷却し、三フッ化ホウ素 - エーテルの 0.1 モルジクロロメタン溶液 16 ml を加え 0°C で 2.5 時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加えて分液し、乾燥後溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 エーテル) で分離しモノラクトース体 16 700 mg (収率 43%) 及びジラクトース体 17 430 mg (収率 19%) をそれぞれ油状物として得る。中間体 16 及び 17 は精製する事なく次の反応に用いる。

#### 実施例 25

① (2S, 3R, 4E, 2'R) - 1 - O - [2, 3, 6 - トリー - O - アセチル - 4 - O - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトビラノシル) -  $\beta$  - D - グルコビラノシル] - N - 2' - ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン IE8'

(以下余白)



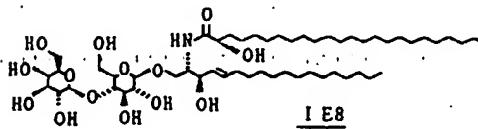
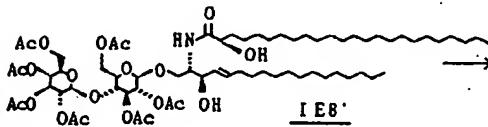
2'-シリルオキシラクトシルセラマイド 16  
 700 mg (0.459 ミリモル) をテトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶かし 0°C に冷却する。これに 1 モルツ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 0.55 ml を加え、0°C で 1.5 時間攪拌する。反応混合物をエーテル及び水に分配し、エーテル層を分取し乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 エーテル/酢酸エチル = 6/1) で分離し、生成物 1E8' 360 mg (収率 61%) を得る。mp 100-105°C

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C 62.70, H 9.21, N 1.08.

実測値 (%): C 62.68, H 9.09, N 1.25.

② (2S, 3R, 4E, 2'R) - 1-O-(4-O- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル- $\beta$ -D-グルコビラノシリル)-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィングニン 1E8'



2'-ヒドロキシラクトシルセラマイド 1E8'  
 360 mg (0.280 ミリモル) のメタノール (7 ml) 及びテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、1 N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶

液 0.4 ml を加え、2 時間室温で攪拌し、終夜放置する。反応混合物にメタノール及びアンバーリスト 15 を加え、30 分攪拌し滤過する。滤液を減圧濃縮し、残渣を熱エタノールで処理し、乳状上澄液を傾斜法で分離する。この操作を 3 回行い、エタノール抽出液を減圧濃縮し、生成物 1E8 1.30 mg (収率 4.7%)、mp 215-218°C

[\alpha]<sub>D</sub> -3.8° (c 1.01, ピリジン)

SIMS mass 1012 (M+Na)<sup>+</sup>

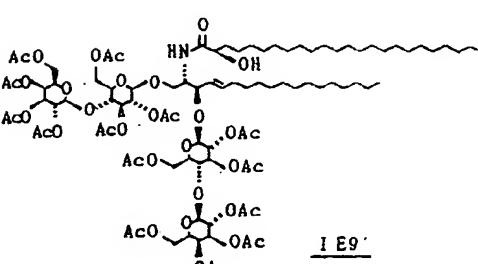
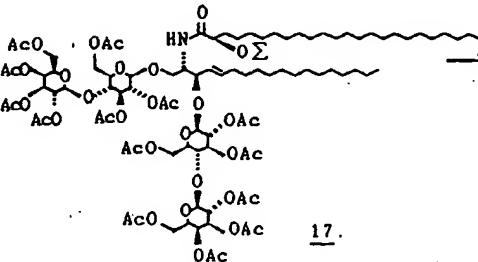
元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C 64.90, H 10.49, N 1.40.

実測値 (%): C 65.08, H 10.48, N 1.70.

#### 実施例 2-6

① (2S, 3R, 4E, 2'R) - 1, 3-ジ-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシリル)- $\beta$ -D-グルコビラノシリル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィングニン 1E9'



2'-シリルオキシジラクトシルセラマイド 17  
 430 mg (0.201 ミリモル) を、実施例 2-5  
 ①と同様に処理して化合物 1E9' 200 mg (収率  
 52%) を得る。

(以下余白)

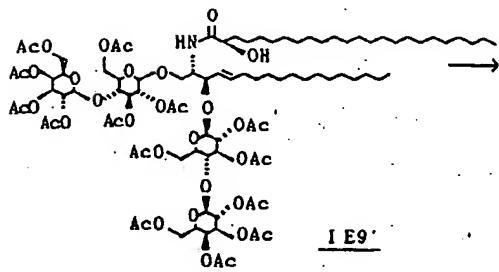
mp. 87-91°C

元素分析: C, H, N, O, として

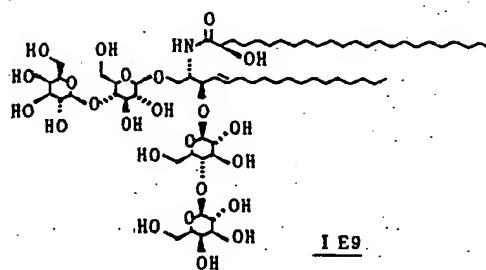
計算値(%): C 59.32, H 8.00, N 0.74.

実測値(%): C 59.06, H 8.11, N 0.90.

② (2S, 3R, 4E, 2'S) - 1, 3 -  
ジ - O - (4 - O -  $\beta$  - D - ガラクトビラノシリ  
-  $\beta$  - D - グルコビラノシリ) - N - 2' - ヒド  
ロキシテトラコサノイルスフィングニン I E9



(以下余白)

O - 保護 - ジテクトシルセラマイド I E9'

200 mg (0.105 ミリモル) を、実施例 2 5

②と同様に処理して、化合物 I E9 90 mg (収率  
65%) を得る。

mp. 200~203°C

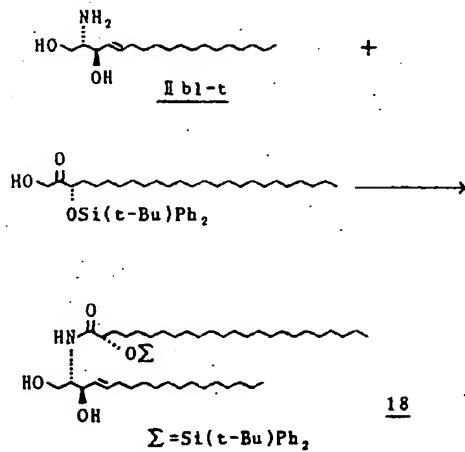
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -16.5° (c 0.51, ピリジン)

元素分析: C, H, N, O, として

計算値(%): C 60.30, H 9.43, N 1.07.

実測値(%): C 60.14, H 9.78, N 1.35.

参考例 2 8

(2S, 3R, 4E, 2'S) - N - 2' - t -  
ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサノイル  
スフィングニン I 8

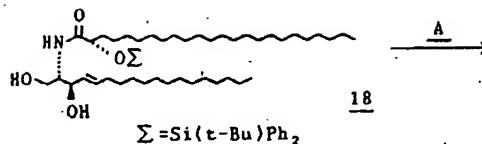
(2S) - 2 - t - ブチルジフェニルシリルオ  
キシテトラコサン酸 [グリココンジュゲーツ  
(Glycoconjugates)、第 2 卷、105 頁、1985 年]  
2.30 g (3.69 ミリモル) とスフィングニ  
ン II b1-t 1.05 g (3.50 ミリモル) を、  
参考例 2 6 と同様に反応させ、処理する。得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶  
離剤、エーテル / ジクロロメタン = 1 / 6) で  
分離し、油状の生成物 I 8 2.40 g (収率 72  
%) を得る。

IR(Film, cm<sup>-1</sup>): 3410, 1660, 1110.

参考例 2 9

(2S, 3R, 4E, 2'S) - 1 - O - [2,  
3, 6 - トリ - O - アセチル - 4 - O - (2,  
3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガ  
ラクトビラノシリ) -  $\beta$  - D - グルコビラノシリ  
] - N - 2' - t - ブチルジフェニルシリルオキ  
シテトラコサノイルスフィングニン I 9

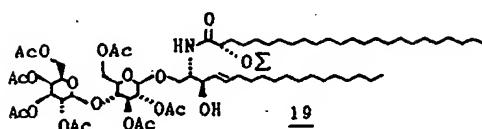
(以下余白)



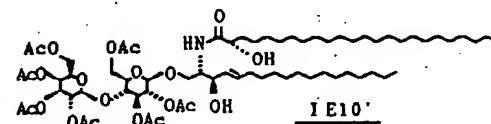
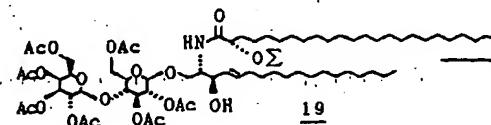
カゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤エーテル/ヘキサン=3/1)で分離しアモルファス状の生成物 19 600mg(収率16%)を得る。化合物 19 は精製する事なく次の反応に用いる。

## 実施例27

① (2S, 3R, 4E, 2'S)-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトビラノシル)-β-D-グルコビラノシル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン IE10'



2'-シリルオキシセラマイド 18 2.25g(2.49ミリモル)をジクロロメタン(30ml)に溶かし、O-保護ラクトシルイミデート(A)3.30g(4.12ミリモル)及びモレキユラーシーブ(AW-300)を加え室温で30分攪拌する。混合物を0°Cに冷却し三フッ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液35mlを加え、0°Cで2.5時間、次いで室温で30分攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びジクロロメタンを加え抽出する。有機層を分液し、乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリ

2'-ヒドロキシラクトシルセラマイド IE10'

340mg(0.264ミリモル)を、実施例25②と同様に反応、処理することにより、生成物 IE10 130mg(収率47%)を得る。

mp. 210°C(分解)

IR (Nujol, cm⁻¹) 3370, 3260, 1650(C=O).

元素分析: C, H, N, Oとし

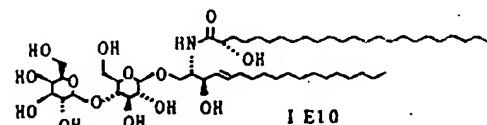
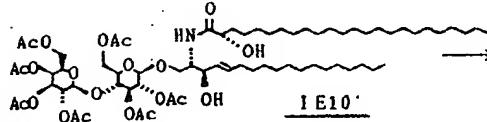
計算値(%): C 63.13, H 9.19, N 1.08.

元素分析: C, H, N, Oとし

計算値(%): C 63.12, H 9.04, N 1.26.

実測値(%): C 63.12, H 9.04, N 1.26.

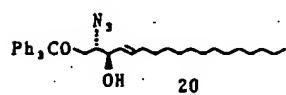
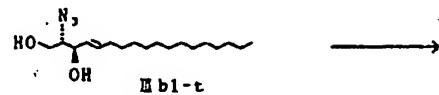
② (2S, 3R, 4E, 2'S)-1-O-(4-O-β-D-ガラクトビラノシル-β-D-グルコビラノシル)-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン IE10



(以下余白)

## 参考例 3 0

(2S, 3R, 4E)-1-トリフエニルメチルオキシ-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセン 20

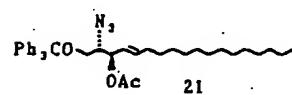
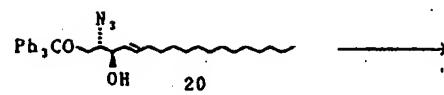


(2S, 3R, 4E)-2-アジド-1, 3-ジヒドロキシオクタデセン III b1-t 3.25 g (1.0 ミリモル)を、参考例 1 1 と同様に反応させる。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: エーテル)で分離し、油状の生成物 20 4.80 g (収率 60%)を得る。化合物 20 は、精製することなく次の反応に用いる。

(以下余白)

## 参考例 3 1

(2S, 3R, 4E)-3-アセトキシ-2-アジド-1-トリフエニルメチルオキシオクタデセン 21



トリチル体 20 9.76 g (17.2 ミリモル)をトルエン(400 ml)及びビリジン(70 ml)に溶かし、室温で攪拌しながらアセチルクロライド 2.05 g (25.8 ミリモル)を滴下する。室温で3時間攪拌し、反応混合物を減圧濃縮する。残渣をエーテルで抽出し、エーテル層は水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: ジクロロメタン/四塩化炭素 = 1/2)で分離し、油状の生成物 21 8.85 g (収率 88%)を得る。

[\alpha]D -17.9° (c 0.99, CHCl3)

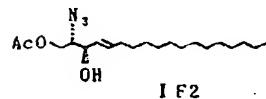
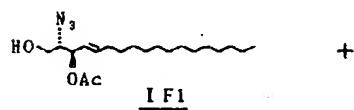
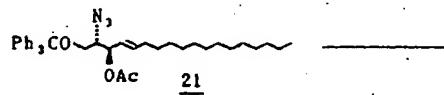
IR cm<sup>-1</sup>: 2100, 1740

NMR (CDCl3) δ: 0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18~1.36 (m, 22H, CH<sub>2</sub>, x11), 1.96 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.88~2.00 (m, 2H, -CH=CHCH<sub>3</sub>), 3.07~3.24 (m, 2H, Ph<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>-), 3.64~3.72 (m, 1H, -CH=N<sub>3</sub>), 5.22~5.38 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>OAc, オレフィンプロトン), 5.60~5.76 (m, 1H, オレフィンプロトン), 7.22~7.44 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> x3).

(以下余白)

## 実施例 2 8

(2S, 3R, 4E)-3-アセトキシ-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセン IF1 および (2S, 3R, 4E)-1-アセトキシ-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセン IF2



トリチルオキシアセトキシ体 21 8.85 g (14.8 ミリモル)の10%含水エタノール溶液(170 ml)に室温で攪拌しながらトリフルオロ酢酸(100 ml)を滴下し、滴下後20分攪拌する。反応混合物をその体積が約1/4になる迄減圧濃縮する。残渣に炭酸水素ナトリウムを加えて

中和後、ジクロロメタンで抽出する。有機層は水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル = 20/1)で分離し、最初の溶出分から油状の生成物 IF2 1.10 g (収率 20%)を得、二番目の溶出分から生成物 IF1 2.00 g (収率 37%)を得る。

IF1 : mp 38-40°C

[\alpha]\_D -69.2° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16~1.42 (m, 22H, CH<sub>2</sub> × 11), 1.85~2.10 (m, 2H, -CH=CHCH<sub>2</sub>-), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.48~3.73 (m, 3H, HO-CH<sub>2</sub>-CH-N<sub>2</sub>), 5.31~5.38 (m, 1H, -CH-OAc), 5.42~5.53 (m, 1H, オレフィンプロトン), 5.78~5.92 (m, 1H, オレフィンプロトン)。

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C 65.36, H 10.15, N 11.43

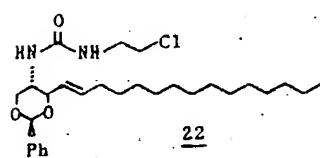
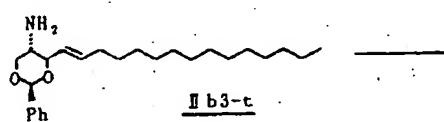
実測値(%): C 65.14, H 9.88, N 11.36

IF2 : [α]\_D -17.9° (c 0.93, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),

### 参考例 3-2

(2S, 4R, 5S, 1'E)-5-[3-(2-クロロエチル)ウレイド]-2-フェニル-4-ペンタデセニル-1, 3-ジオキサン 2-2



### 1. 3-ベンジリデンスフィングシン IIb3-t

1.2 g (3.1ミリモル)のジクロロメタン(30 mL)溶液に室温で搅拌しながら2-クロロエチルイソシアネート 0.39 g (3.7ミリモル)を滴下し、室温で20分搅拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分液し乾燥、溶媒を減圧留去し、生成物 22

1.16~1.42 (m, 22H, CH<sub>2</sub> × 11), 2.01~2.14 (m, 2H, -CH=CHCH<sub>2</sub>-), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.62~3.70 (m, 1H, HO-CH<sub>2</sub>-), 4.09~4.32 (m, 3H, AcO-CH<sub>2</sub>-CH-N<sub>2</sub>), 5.42~5.58 (m, 1H, オレフィンプロトン), 5.74~5.86 (m, 1H, オレフィンプロトン)。

(以下余白)

1.4 g (収率 92%)を得る。mp 142-144°C

[\alpha]\_D +28.6° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

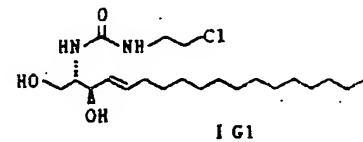
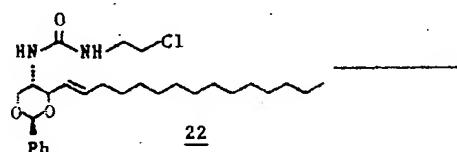
元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Clとして

計算値(%): C 68.20, H 9.20, N 5.68, Cl 7.19

実測値(%): C 67.87, H 9.16, N 5.69, Cl 7.71

### 実施例 2-9

(2S, 3R, 4E)-N-(2-クロロエチルカルバモイル)スフィングエン IG1



ベンジリデン体22 1.4 g (2.8ミリモル)の10%塩化水素-エタノール溶液(30ml)を空温で3時間搅拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、減圧濃縮する。残渣を水次いでジクロロメタンで洗滌し、生成物IG1 0.71 g (収率62%)を得る。

mp 89-94°C

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>・2/3H<sub>2</sub>O・1/4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と

して

計算値(%): C 59.12, H 10.04, N 6.52.

Cl 10.33.

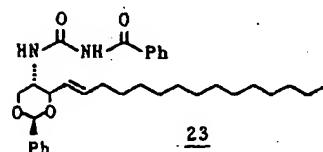
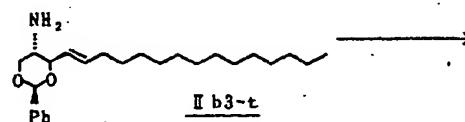
実測値(%): C 59.44, H 9.67, N 6.38.

Cl 10.11.

(以下余白)

### 参考例 3-3

(2S, 4R, 5S, 1'E)-2-フェニル-5-(3-ベンゾイルウレア)-4-ベンタデセニル-1,3-ジオキサン 23



### 1,3-ベンジリデンスフィングシン IIb3-t

1.0 g (2.6ミリモル)のジクロロメタン(20ml)溶液を0°Cに冷却し、搅拌しながらベンゾイルイソシアネート0.45 g (3.1ミリモル)を滴下し、同温度で30分、次いで室温で30分搅拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液し乾燥する。

溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル=1/1)で分離し、得られた結晶をエーテルで洗滌し、生成物23 1.29 g (収率94%)を得る。

mp 146-148°C

[\alpha]<sub>D</sub> 51.3° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

IR cm<sup>-1</sup>: 1700, 1680

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

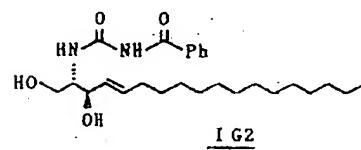
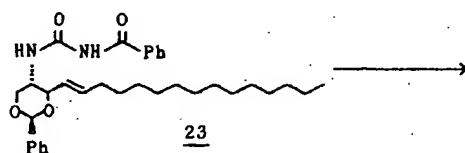
計算値(%): C 74.12, H 8.67, N 5.24

実測値(%): C 74.13, H 8.76, N 5.31

(以下余白)

### 実施例 3-0

(2S, 3R, 4E)-N-(ベンゾイルカルバモイル)スフィングエン IG2



ベンジリデンウレア体 23 1.1 g (2.8ミリモル)の10%塩化水素-エタノール(50ml)懸濁液を室温で1.5時間搅拌する。溶液となつた反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、減圧濃縮する。残渣をジクロロメタンで抽出し、水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶媒剤、酢酸エチル/ジクロロメタン = 4/1)で分離し、生成物 I G2 0.70 g (収率 55 %)を得る。mp 79-80°C

$[\alpha]_D$  7.0° (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>)

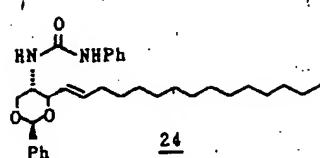
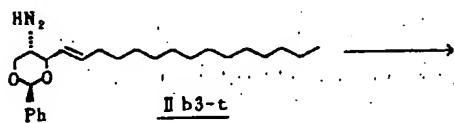
元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (416.5) として

計算値 (%): C 69.64, H 9.40, N 6.25.

実測値 (%): C 69.40, H 9.58, N 6.20.

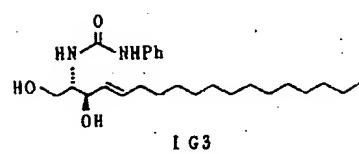
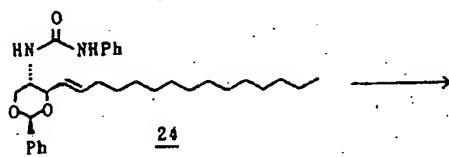
#### 参考例 3-4

(2S, 4R, 5S, 1'E) - 2 - フエニル - 5 - (3 - フエニルウレイド) - 4 - ベンタデセニル - 1, 3 - ジオキサン 24



#### 実施例 3-1

(2S, 3R, 4E) - N - (フエニルカルバモイル)スフィンゲニン IG3



ベンジリデンウレア体 24 0.86 g (1.7 ミリモル)を、16% 塩化水素 - エタノール溶液を用いて実施例 3-0 と同様に処理することにより、未反応の原料 24 0.38 g (回収率 44%) および生成物 1G3 0.37 g (収率 52%)を得る。

mp. 112-113°C

1, 3 - ベンジリデンスフィンゴシン II b3-t

0.66 g (1.7 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (16 ml) に室温で搅拌しながらフエニルイソシアネート 0.24 g (2.0 ミリモル) を加え、室温で 1 時間搅拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液し、水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去して残渣をエーテルで洗浄して生成物 24 0.84 g (収率 98%)を得る。mp 142-146°C

$[\alpha]_D$  37.5° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.85 (dd, 1H, J=6Hz, 3Hz, C5H), 3.99 (dd, 1H, J=6Hz, 3Hz, C4H)

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (416.5) として

計算値 (%): C 75.31, H 9.16, N 5.49.

実測値 (%): C 75.43, H 9.10, N 5.57.

(以下余白)

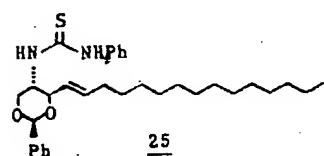
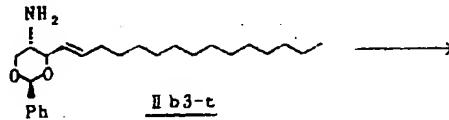
元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

計算値 (%): C 71.73, H 10.11, N 6.69

実測値 (%): C 71.50, H 9.88, N 6.71

#### 参考例 3-5

(2S, 4R, 5S, 1'E) - 2 - フエニル - 5 - (3 - フエニルチオウレイド) - 4 - ベンタデセニル - 1, 3 - ジオキサン 25



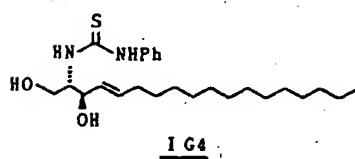
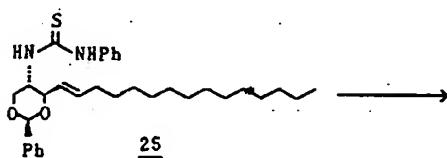
1, 3 - ベンジリデンスフィンゴシン II b3-t

1.0 g (2.0 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (30 ml) に室温で搅拌しながらフエニルイソチオシアネート 0.42 g (3.0 ミリモル) を

滴下し、室温で5時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液し、水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去して、油状の生成物25 1.33g(収率98%)を得る。25は精製する事なく次の反応に用いる。

## 実施例3-2

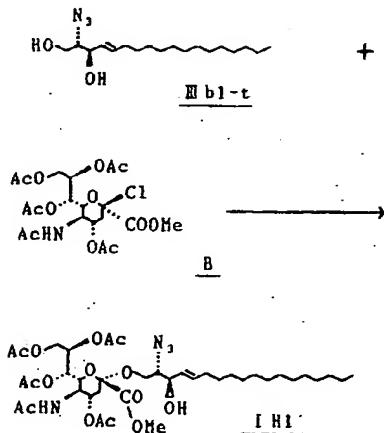
(2S, 3R, 4E)-N-(フェニルテオカルバモイル)スフィンゲニン IG4



ベンジリデンテオウレア体 25 1.36g

## 実施例3-3

① (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-0-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノシドン酸 メチルエステル III



(1.59ミリモル)を、16%塩化水素-エタノール溶液を用いて実施例3-0と同様に処理することにより、ろう状の生成物 IG4 0.69g(収率61%)を得ることができる。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18-1.40(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.88-2.15(m, 2H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>), 3.45-3.98(m, 3H, HO-CH<sub>2</sub>, CH-OH), 5.30-5.75(m, 2H, オレフィンプロトン), 7.01-7.40(m, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

(以下余白)

アジドスフィンゴシン IIIbl-t 0.900g(1.77ミリモル)をジクロロメタン(30ml)に溶かし、窒素ガス気流下、3Aモレキユラーシーブ、3gを加えて室温で30分攪拌する。反応混合物を-20°Cに冷却し、5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-0-アセチル-2-クロ-ロ-2, 3, 5-トリデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノソン酸メチルエステル(B) [ケミカル・アンド・ファーマシュティカル・ブリテン(Chem. Pharm. Bull.)第34卷、2725頁、1986年] 2.11g(4.14ミリモル)、1, 1, 3, 3-テトラメチルウレア 0.800g(6.63ミリモル)及びシルバートリフルオロメタンスルホネート 1.30g(5.37ミリモル)を順次加え、光を遮断して同温度で30分、そして室温で4日間攪拌する。反応混合物をハイフロスープセルを用いて濾過し、滤液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 酢酸エチル)で分離し、最初の溶出分から未反応原料

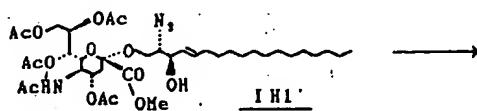
Ⅲ b1-t 370 mg (回収率 41%) を回収する。  
次いで油状の生成物 I H1 690 mg (収率 49%)  
を得る。

$[\alpha]_D -2.2^\circ$  (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>)

SIMS mass (M+NA)<sup>+</sup> 821

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18~1.36 (m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.02, 2.03, 2.08, 2.15 (15H, OCOCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.8~5.0 (シテ酸, C4H), 5.74~5.94 (m, 1H, オレフィンプロトン)。

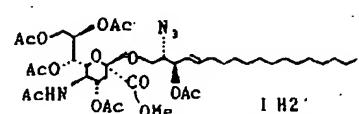
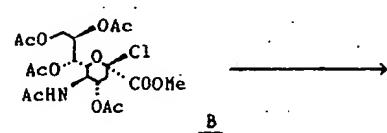
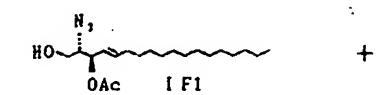
② (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビラノシドン酸 I H1



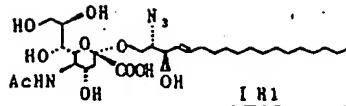
(以下余白)

#### 実施例 3-4

① (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-アセトキシオクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビラノシドン酸メチルエステル I H2



3-アセトキシアジドスフィンゴシン I F1 0.800 g (2.18ミリモル) をジクロロメ



O-保護シアル酸誘導体 I H1 327 mg

(0.39ミリモル) のメタノール溶液 (15 ml) に室温で攪拌しながら 1 N 水酸化ナトリウム 1.7 ml を加え、20時間攪拌する。反応混合物にアンバーリスト 15 を加え 30分攪拌後、濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣を少量のメタノールに溶かし、ノーリット SX-3 を加え 10分攪拌する。ハイフロスーパーセルを用いて混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、生成物 I H1 230 mg (収率: 96%) を得る。

mp. 151°C (分解の終点)

$[\alpha]_D -15.9^\circ$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O)

IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>): 3300 (br, s), 2100 (s, N),

1720 (s, C=O), 1640 (s, C=O),

SIMS mass (M+NA)<sup>+</sup> 639

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> 2.8H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C 52.21, H 8.70, N 8.40

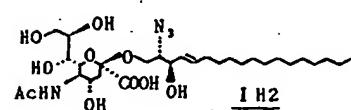
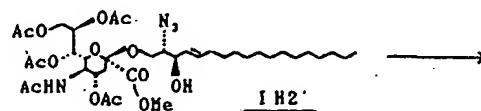
実測値 (%): C 52.08, H 8.24, N 8.30

タン (40 ml) に溶かし、光を遮断し空素気流下に炭酸銀 1.80 g (6.50ミリモル) 及び 3A-モレキュラーシーブ 4 g を加え、室温で 1 時間攪拌後、混合物を -35°C に冷却する。これに 2-クロロシアル酸エステル B 2.78 g (5.45ミリモル) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を加え、同温度で 30 分、次いで室温に戻して 4 日間攪拌する。反応混合物をハイフロスーパーセルを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 酢酸エチル) で分離し、最初の溶出分から未反応原料 I F1 550 mg (回収率 69%) を回収する。次いで油状の生成物 I H2 200 mg (収率 1%) を得る。化合物 I H1 とのNMR比較により生成物 I H2 は  $\beta$ -アノマーであると決定できる。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22~1.40 (m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.03, 2.04, 2.08, 2.13, 2.16 (15H, OCOCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 5.82~5.96 (m, 1H, オレフィンプロトン)。

$[\alpha]_D -22.4^\circ$  (c 0.77, CHCl<sub>3</sub>)

② (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビテノシドン酸 I H2



得られたO-保護シアル酸誘導体 I H2'

0.200g (0.24ミリモル)を、実施例33②と同様に反応させ、生成物 I H2 1.40mg (収率9.5%)を得る。

mp. 110~115°C (分解)

[\alpha]D -15.4° (c 0.93, H<sub>2</sub>O)

SIMS mass (M+NA)<sup>+</sup> 639

(以下余白)

1.75ミリモル)のテトラヒドロフラン (4.0ml) 溶液に窒素ガス気流下、トリエチルフオスファイン 0.250g (2.10ミリモル)を滴下し、室温で30分間攪拌する。混合物に水1.0mlを加え、1時間攪拌し、混合物を減圧濃縮する。残留物をジクロロメタンで抽出し水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 酢酸エチル)で分離し、最初の溶出分から油状の生成物 I H4' 0.30g (収率2.2%)を得る。二番目の溶出分から油状の生成物 I H3' 0.25g (収率1.9%)を得る。生成物 I H4' NMRでδ 4.30~4.54にシアル酸C4Hが、一方生成物 I H3' ではδ 4.61~4.70にシアル酸C4Hが観測される。

I H3'

IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3600(w), 3400(m).

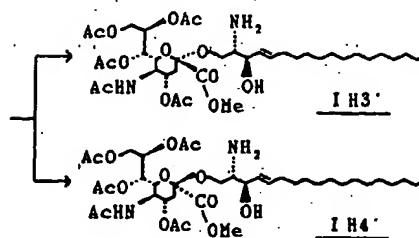
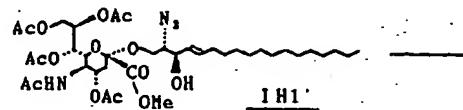
3370(m), 1730(s, C=O), 1685(s, C=O), 1500(s).

1365(s), 1210(s), 1130(s).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13~1.47(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.90(s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>).

実施例35

① (2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$  (または  $\beta$ ) -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビテノシドン酸メチルエステル I H3' および I H4'



アジドシアル酸エステル I H1' 1.40g (

2.01, 2.02, 2.09, 2.15(12H, OCOCH<sub>3</sub>×4), 3.80(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.61~4.70(m, 1H, シアル酸 C4H), 5.72~5.90(m, 1H, オレフィンプロトン).

I H4'

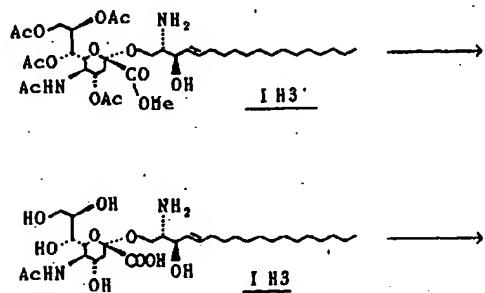
IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3600(w), 3400(m).

3350(m), 1730(s, C=O), 1670(s, C=O), 1500(s), 1365(s), 1210(s), 1130(s).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15~1.42(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.90(s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.02, 2.04, 2.08, 2.16(12H, OCOCH<sub>3</sub>×4), 3.80(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.30~4.54(m, 1H, シアル酸 C4H), 5.76~5.95(m, 1H, オレフィンプロトン).

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデセニル-5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノシドン酸 I H3



$\alpha$ -アノマー I H3' 0.53 g (0.69ミリモル)を、実施例3-3 ②と同様に反応させ、またアンバーリスト15の代わりにアンバーライト CG-50を使用する以外は、実施例3-3 ②と同様に処理することにより、生成物 I H3 340 mg (収率: 86%)を得る。

mp. 173~177°C.

IR(Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350(br, s), 1675(s, C=O).

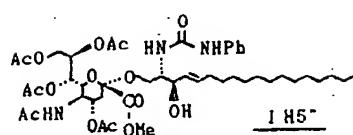
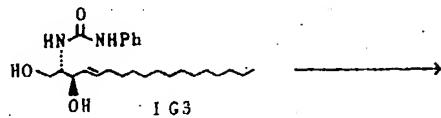
元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{11}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C 57.56, H 9.26, N 4.63.

実測値(%): C 57.60, H 9.14, N 4.60.

### 実施例3-6

① (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルウレイド)オクタデセニル-5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノシドン酸メチルエステル I H5'



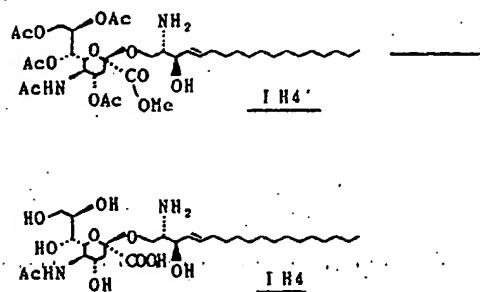
カルバモイルスファインゴシン I G3 0.680 g (1.62ミリモル)をジクロロメタン

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{11}\cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C 58.60, H 9.23, N 4.71

実測値(%): C 58.55, H 9.36, N 4.73

③ (2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデセニル-5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノシドン酸 I H4



$\beta$ -アノマー I H4' 0.29 g (0.38ミリモル)を、実施例3-3 ②と同様に反応させ、処理することにより、生成物 I H4 を110 mg (収率49%)を得ることができる。

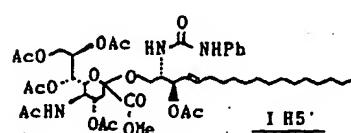
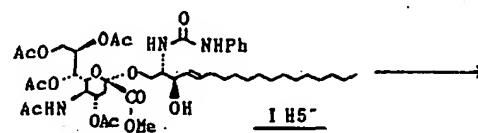
mp. 137~140°C.

IR(Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400(br, s), 1680(s, C=O).

(1.00 ml)に溶かし、窒素ガス気流下、3 A モレキュラーシーブ 3 g を加えて室温で30分攪拌する。反応混合物を-25°C~-30°Cに冷却し、光を遮断して、クロロシアル酸エステルB 1.94 g (3.80ミリモル)、1, 1, 3, 3-テトラメチルウレア 0.700 g (6.10ミリモル)次いでシルバートリフルオロメタンスルホネート 1.26 g (4.92ミリモル)を加え、同温度で30分、さらに室温で4日間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/メタノール = 15/1)で分離し、出発原料 I G3 及び生成物 I H5' の油状混合物 1.0 g を得る。本混合物はそのまま次の反応に用いる。

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E)-3-アセトキシ-2-(3-フェニルウレイド)オクタデセニル5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビタノシドン酸メチルエステル I H5'



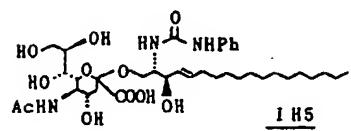
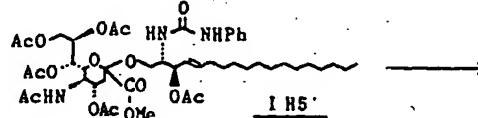
油状の混合物 I G3 と I H5' 1.0 g のトルエン (4.0 ml) 及びピリジン (8.5 ml) 溶液に室温でアセチルクロライド 0.50 g (6.4 ミリモル) を滴下し、室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮する。残渣を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液及びジクロロメタンに分配し、有機層を分液、水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 酢酸エチル) で分離し、油状のアノメリック混合物として生成物 I H5' 0.48 g を得る。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) 0.90(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16~1.46(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.96(s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.03, 2.06, 2.09, 2.13, 2.18(12H, COCH<sub>3</sub>×5), 3.76(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.3~4.6(m, β-7/7'-のシトロ酸 C4H), 4.8~5.0(m, α-7/7'-のシトロ酸 C4H), 5.66~5.93(m, 1H, オレフィンプロトン), 7.19~7.56(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)。

③ (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルウレイド)オクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビタノシドン酸

I H5



O-保護シアル酸誘導体 I H5' 0.48 g (0.51 ミリモル) を、実施例 3 ②と同様に反応させ、処理することにより、生成物 I H5 0.33 g (収率 91%) を得る。

mp. 135~140°C

SIMS mass [M+2Na-H]<sup>+</sup>=754

IR(Nujol, cm<sup>-1</sup>): 3400(br, s), 1720(s, C=O),

1665(s, C=O), 1600(s).

元素分析: C, H, N, O, ·1.2H<sub>2</sub>Oとして

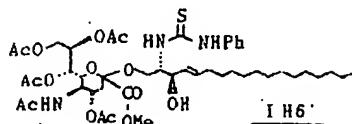
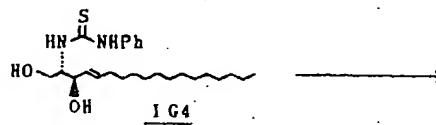
計算値 (%): C 59.11, H 8.46, N 5.74

実測値 (%): C 59.01, H 8.23, N 5.78

(以下余白)

### 実施例 3 7

① (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルテオウレイド)オクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニュロビタノシドン酸メチルエステル I H6'



チオカルバモイルスフィンゴシン I G4

1.10 g (2.53 ミリモル) をジクロロメタン (3.0 ml) に溶かし、空素気流下、3 A モレキユターシーブ 3 g を加えて室温で 30 分攪拌する。反応混合物を -25°C に冷却し、光を遮断

して、クロロシアル酸エステルB 2.5.9 g (5.00ミリモル)、1,1,3,3-テトラメチルウレア 1.10 g (9.30ミリモル) 及びシルバートリフルオロメタンスルホネート 1.96 g (7.60ミリモル) を加え同温度で30分、さらに室温で4日間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 酢酸エチル)で分離し、油状の生成物 I H6' 0.85 g (収率35%)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.90(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16-1.46(m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1.90(s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.01, 2.20, 2.09, 2.12(12H, COCH<sub>3</sub>, x4), 3.80(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.9~5.0(m,  $\alpha$ -7/7-の274酸, C4H), 7.05~7.46(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

(以下余白)

HP-20カラムクロマトグラフィー(溶離剤 水ついでメタノール)で分離し、生成物 I H6 1.24 mg (収率20%)を得る。

mp. 190~195°C.

[\mathbf{\alpha}]\_D -70.0^{\circ} (c 1.00, H<sub>2</sub>O)

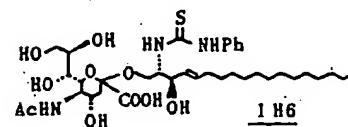
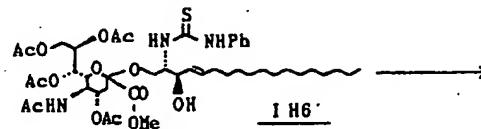
元素分析: C, H, N, O, S·0.5CH<sub>3</sub>OH·1.2H<sub>2</sub>O

計算値(%): C 57.43, H 8.35, N 5.50.

実測値(%): C 57.88, H 7.89, N 5.41.

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルチオウレイド)オクタデセニル5-アセタミド-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノシドン酸 I H6



O-保護シアル酸誘導体 I H6' 800 mg (0.84ミリモル)のメタノール溶液(2.0 ml)に室温で攪拌しながら1N水酸化ナトリウム3.8 mlを加え、20時間攪拌する。反応混合物にアンバーライト CG-50を加え、30分間攪拌し濾過する。濾液を減圧下濃縮し、残留する粉末を

#### 発明の効果

本発明化合物(1)は、優れた抗癌作用を有する。その活性試験は、下記のようにして行なわれ、効果が判定された。その代表的な化合物について、結果を第3表に示す。

#### (試験方法)

MH134マウス用癌細胞  $3 \times 10^6$  または  $5 \times 10^6$  個を、生理食塩水で希釈し、CRT-C-3Mマウス(チャールス・リバー、雄、生後5~6週令)に腹腔内接種した。1試験群、対照群には、7~10匹のマウスを用いた。試験群には被験化合物を、マウス1匹あたり2mgまたは0.5mgを生理食塩水に懸濁して、細胞移植後、2日目に腹腔内に1回投与した。

観察期間は、移植後、60日とし、60日以上生存した例について、生存日数を60日としてILS% (Increasing Life Span%) を算出した。

(以下余白)

$$I L S \% = \frac{T - C}{C} \times 100$$

T : 試験動物の平均生存日数

C : 対照動物の平均生存日数

I L S % が 30 以上を有効と判定する。

(以下余白)

## (結果)

## 第3表

被験化合物番号	移植癌細胞数(個)	投与量(mg)	I L S(%)
I A2	5×10 <sup>5</sup>	2	>170
I A3	5×10 <sup>5</sup>	2	>162
I A7	5×10 <sup>5</sup>	2	>28
I A8	5×10 <sup>5</sup>	0.5	>49
I A10	5×10 <sup>5</sup>	2	>114
I A12	5×10 <sup>5</sup>	2	>68
I B1	5×10 <sup>5</sup>	0.5	>56
I C1	5×10 <sup>5</sup>	2	23
I D1	5×10 <sup>5</sup>	2	>212
I E1	5×10 <sup>5</sup>	2	>192
I E2	5×10 <sup>5</sup>	2	13
I E5	5×10 <sup>5</sup>	2	11
I G1	5×10 <sup>5</sup>	2	>42
I H2	5×10 <sup>5</sup>	2	>172
I H3	5×10 <sup>5</sup>	2	>223
I H5	5×10 <sup>5</sup>	2	>217
I H6	5×10 <sup>5</sup>	2	>157

被験化合物番号は、実施例中の化合物番号に対応する。

本発明化合物(Ⅰ)は、M H 1 3 4 マウス肝癌に対して優れた抗癌作用を示した。

本発明化合物は上記の結果から明らかかなように、優れた抗癌作用を有し、ヒトまたは動物に抗癌剤として用いることができる。

本発明化合物(Ⅰ)はヒトまたは動物に経口的にまたは非経口的に投与することができる。例えば、化合物(Ⅰ)は適当な注射用溶剤(例えば、注射用蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、オリーブ油、ラッカセイ油など)に溶解または懸濁して静注、筋注もしくは皮下注射などによって投与しうる。注射剤として用いる場合、化合物(Ⅰ)は、溶液または懸濁液としてアンプルに封入しておくこともできるが、結晶、粉末、微結晶、凍結乾燥物などとしてアンプルまたはバイアル中に保存し、用時調整して用いるのが好ましい。また、安定剤を添加しておいてもよい。また、化合物(Ⅰ)は希釈剤(例えば、デンブン、ショ糖、乳糖、炭酸カルシウム、カオリンなど)、滑潤剤(例えば、ステアリン酸、安

息香酸ナトリウム、ホウ酸、シリカ、ポリエチレングリコールなど)などの製薬成分を添加して、粉末、錠剤、顆粒剤、カプセル、トローチ、ドライシロップなどに成型して経口投与することができる。

化合物(Ⅰ)を成人の癌治療に用いる場合、通常 1 mg ~ 5 g の日用量で 1 日 1 ~ 3 回投与する。しかし、患者の年齢、病状、病歴などにより適宜增量または減量して投与するとよい。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 井理士 潮田雄一

## 第1頁の続き

⑥Int.Cl.	識別記号	庁内整理番号
C 07 C 103/50		A - 8519-4H
117/00		8318-4H
125/065		E - 6785-4H
127/15		C - 6785-4H
127/19		Z - 6785-4H
127/22		A - 6785-4H
143/75		7188-4H
157/09		7419-4H
C 07 D 263/24		7624-4C
C 07 F 9/09		C - 6917-4H
C 07 H 15/04		E - 7417-4C
// C 07 C 103/60		A - 7419-4H
C 07 F 7/18		A - 8018-4H